Uber den Einfluß der Milz auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Hellmut Oelert

1962

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Gerlach

Über den Einfluß der Milz auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

BIBLIOTHEK

vorgelegt von
Hellmut Oelert
aus Dessau (Anhalt)

München 1968

A. Stegbauer, Buchdruck, Gerabronner Str. 11 · Telefon 72 07 77

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

Über den Einfluß der Milz auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hellmut Oelert
aus Dessau (Anhalt)

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstraße 21 · Telefon 22 17 77

Referent: Prof. Dr. W. Hartenbach

Correferent: Prof. Dr. R. Zenker

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 6.2.1962

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Inhalt.

		Seite
A)	Einleitung	1
B)	Theoretischer Teil:	3
	1) Das Hypophysen- Nebennieren- Rinden- System:	3
	a) Der Stress	5
	b) Die Hypophyse	9
	c) Die Hormone der Hypophyse	11
	d) Die ACTH- Sekretion: durch	13
	1) Bluthormonspiegel (Selye)	13
	2) Adrenalin (Long)	14
	3) Histamin (Schnitzer)	15
	4) reflektorischen Mechanismus (Harries)	17
	5) chemische Blockierungsversuche	18
	6) das Hypothalamo- Hypophysäre System	18
	e) Das ACTH	20
	f) Die Rinden- Hormone:	26
	1) Mineralocorticoide	26
	2) Glucocorticoide	27
	3) Androsterone	27
	4) Die Wirkungsmechanismen und Bildungsorte	28
	5) Die Sekretion	29
	6) Das somatotrope Hormon und die Hy/NNR- Achse	30
	g) Stoffwechselwirkungen des ACTH und Cortison:	31
	1) im Kohlehydrat- Stoffwechsel	31
	2) im Protein- Stoffwechsel	33
	3) im Elektrolytstoffwechsel	36
	4) im Fett- Stoffwechsel	38
	5) im Blut- und lymphatischen Gewebe	39
	h) Synthese und Ausscheidung der Rinden- Hormone.	39
	2) Die Milz:	47
	a) Anatomie und Entwicklung	49
	b) die Aufgaben	51
	c) zur Hyposplenie:	53
	1) die Erythropoese (Jolly- Körperchen, Siderocyten, Target- Zellen) das Erythropoetische Hormon das Hypoxielienin und die Regulierung der Blutzirkulation	53
	2) die Leucopoese	56

Seite

d) zur Hypersplenie: 57

1) die splenogene Markhemmung 57

2) der gesteigerte Erythrocyten- Untergang 59

3) weitere Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Erythrocyten in ihrer Entstehung 59

e) Andere Substanzen aus der Milz 60

f) Beziehungen zum Endokrinen System: 61

1) der splenogene Infantilismus 61

2) Verknüpfungen mit der Hypophyse: 61

a) Prolan im Harn
b) ein Versuch mit Prosplen

3) die Wirkung von Cortison und DOCA auf die Milz 63

g) der Milzextrakt "Splenin": 64

1) seine detoxische Wirkung 64
2) der Einfluß auf die Blutungszeit 65

h) Die Milz als Organ des vegetativen Systems, das "Prosplen" 66

i) Die Milz als Organ der Abwehr: 67

1) Produktion der Antikörper 68

2) Produktion der Autoantikörper 69

j) Zweifelhafte Milz- Hormone: 70

1) das Lienanabolic- und das Liencatabolic-Hormon 71

2) die P-Substanz 72

3) ein Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel 73

4) das "Hormonal" der Darmbewegung (Zuelzer) 73

k) Der Hypersplenismus 74

l) Auswirkung der Splenektomie. 77

C) Praktischer Teil: 81

1) Thema und Methodik, Einteilung der Patienten 83

2) Fehlerquellen 84

3) Die Versuchsanordnung 86

4) Die Ergebnisse 87

5) Besprechung, Discussion und Auswertung 95

6) Zusammenfassung 99

Literatur 103

Lebenslauf 104

Einleitung:

Die Frage nach einer Hormonbeteiligung der Milz und einer Beeinflussung des Hormonspiegels im Organismus wurde schon oft aufgeworfen. In vielen Arbeiten und experimentellen Untersuchungen ging man ihrer Erforschung nach. Leider wurden dabei nur wenige entscheidende Ergebnisse gefunden, so daß manches noch ungeklärt bleibt oder gar nur vermutet werden darf.

An einer Reihe von Patienten aus der chirurgischen Universitätsklinik in München, denen wegen verschiedener chirurgischer Erkrankungen die Milz entfernt werden mußte, haben wir bei einer Nachuntersuchung festgestellt, in wie weit die Ausscheidung der Glucocorticoide unter einer Belastung mit ACTH einer Veränderung unterliegt. Wir wollten daraus ersehen, ob die Glucocorticoidausscheidung im Harn entsprechend ihrer Konzentration Rückschlüsse auf eine Beteiligung der Milz an hormonellen Vorgängen im Organismus erlaubt, die sich besonders auf die Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse beziehen.

Theoretischer Teil:

Das Hypophysen- Nebennierenrinden- System.

Der Stress

Das Nervensystem ist immer zuerst dafür verantwortlich, einen Organismus auf eine neue Situation einzustellen, wenn er plötzlich in sie hineingerät. Im weiteren Verlauf übernimmt dann das endokrine System die langsameren und nachhaltigeren Anpassungsvorgänge. Seine Hormone sorgen für die Aufrechterhaltung der Homöostase und schützen den Organismus vor Einflüssen, die ihn gefährden könnten. Verknüpfungen zwischen dem Nervensystem und den endokrinen Organen bestehen einerseits durch nervale Anregung der Hypophyse über das Zwischenhirn. Die Hypophyse sezerniert auf hypothalamische Reize mehrere glandotrope Hormone, die in den peripheren Erfolgsdrüsen weitere Reaktionen in Gang setzen. Andererseits steht das Nervensystem selber auch unter einer Beeinflussung durch Hormone. Wir kennen z. B. die Beziehung des Schilddrüsenhormons zur Entwicklung der Intelligenz.

Nachdem besonders SELYE und Mitarb. darüber berichtet und geschrieben haben, wissen wir, daß das Hypophysen- Nebennierenrinden- System (Hy/NNR- System) für die Abwehr- und Anpassungsfunktionen des Organismus in hohem Maße verantwortlich ist. Es steigert die Abwehrmaßnahmen gegen einwirkende Belastungen jeglicher Art (Stress) und führt uns am Patienten das Bild des allgemeinen Adaptationssyndroms vor Augen.

Innerhalb der Stressorkräfte läßt sich von einem spezifischen Stress, der in einer direkten Einwirkung auf den Körper besteht (Infektionen, Intoxikationen, Traumen, Hitze, Kälte, Röntgenstrahlen, jede Entzündung), ein unspezifischer unterscheiden. Er versetzt den Organismus in einen Zustand allgemeiner Belastung, in der dieser sich der veränderten Lage in einer ebenfalls unspezifischen Reaktion anzupassen versucht. Dabei decken sich die Symptome der Reaktion (neg. Stick-

stoffbilanz, Ketosis, Wasserretention, Involution des lymphatischen Gewebes, Eosinopenie, vermehrte Corticoidausscheidung) weitgehend mit denen nach einer experimentell exogenen ACTH/NNR- Hormonzufuhr. Das zeigt, daß gleiche Hormone endogen ausgeschüttet werden müssen und daß sie sich maßgeblich an diesen Vorgängen beteiligen. Die Hypersekretion der Nebennierenrinde ist die Voraussetzung dafür, die Stress-Situation zu überwinden. Sie wird von der Hypophyse stimuliert. Nach den Untersuchungen von INGLE hat das Hy/NNR- System weniger den Sinn einer durch verstärkte Aktivität vergrößerten Abwehrmaßnahme, als daß es den Organismus für einen Stress sensibilisiert. Bei adrenalektomierten Tieren konnten exogen zugeführte Hormondosen die Abwehrkräfte des Körpers nicht erhöhen. Die allgemeine Stressreaktion ist also eine unspezifische Wirkung der Rindenhormone. Die Verbindung mit der Hypophyse soll in einem Abhängigkeitsverhältnis die Hormonproduktion regulieren und sie im Notfall auch garantieren.

Nach SELYE ist der Stress: "der durch ein spezifisches Syndrom manifestierte Zustand, wobei dieses Syndrom aus allen unspezifisch herbeigeführten Veränderungen innerhalb eines biologischen Systems besteht". Bei einem physikalischen Vergleich versteht man unter Stress das Verhalten eines Widerstandes (des Organismus) bei Einwirken einer Kraft (spez. Schädigung, Allgemeinerkrankung). Die Haupterscheinungen des unspezifischen Abwehrmechanismus lassen sich einteilen in:

1) einen von der Hypophyse und Nebenniere abhängigen Anteil:
   a) Vergrößerung der NN-Rinde und histologische Zeichen übermäßiger Tätigkeit,
   b) Involution des Thymo- Lymphatischen- Apparates,
   c) Veränderungen im Blutbild.

2) einen von der Nebenniere unabhängigen Anteil:
   d) Geschwürsbildung im Magen- Darm- Trakt,
   e) Zeichen der allgemeinen Schädigung und des Schocks.

Einen unspezifischen Stress beantwortet der Organismus mit akuter ACTH- Ausschüttung aus der Hypophyse. Die funktionssteigernde Reaktion der NNR gegenüber den involutions- und degenerativen Veränderungen an den lymphatischen Organen wurde innerhalb des allgemeinen Adaptations- Syndroms als die erste Stufe, als die "Alarmreaktion" gedeutet. Sie ist begleitet von einer sympathicotonen Leucocytose und Eosinopenie. Es folgen bei anhaltender Belastung das Stadium des "Widerstandes" (mit vagotonischer Leucopenie), zuletzt das der "Erschöpfung" (meist verbunden mit Lymphocytose und Eosinophilie). Die geleistete Anpassung geht jetzt wieder verloren, da die NNR unter dem permanenten Einfluß von ACTH ihre Hormoreserven verbraucht hat und entspeichert ist. Die Voraussetzung für eine intakte Funktion des Hy/NNR-Systems sind neben der einwandfreien Aktivität beider Organe ausreichende Eiweißreserven. Sie fördern die ACTH-Produktion in der Hypophyse und liefern die Bausteine für die Steroidhormone. Läuft der Mechanismus der Anpassung durch ein funktionell gestörtes Hy/NNR-System fehl oder ist die NNR durch zu hohe Anforderungen an ihre Hormonproduktion bereits geschwächt, so liegt in der gestörten Abwehrfunktion des Körpers oft die Ursache für die Entstehung von Krankheiten, die als die Adaptationskrankheiten bezeichnet werden. Entgleisungen innerhalb des allgemeinen Anpassungs-Syndroms sind:

1) Ein absoluter Überschuß oder Mangel an während des Stress produzierten Corticoiden und somatotropen Hormon (STH)
   a) bei Stress bei älteren Menschen mit vermindert reaktionsfähigem Endokrinium,

b) bei Menschen, die zuvor längere Zeit krank waren, (Dauer-Stress),
c) bei Menschen, die unter Corticoid- Therapie stehen und
d) bei funktionellem Versagen bei Schockzuständen.

2) Ein absoluter Überschuß oder Mangel an Corticoiden und ein Zurückbehalten in den peripher gelegenen Empfangsorganen.
3) Ein Mißverhältnis zwischen adrenocorticotropem Hormon der Hypophyse und antiphlogistischen Corticoiden auf der einen, und den prophlogistischen Corticoiden und STH auf der anderen Seite, soweit es die relative Sekretion während des Stress betrifft (s.u.).
4) Durch den Stress verursachte Stoffwechselstörungen, die die Antwort der Empfangsorgane auf STH, ACTH oder Corticoide in abnormer Weise verändern.
5) Andere Organe (Nervensystem, Niere, Leber), die durch abnorme Reaktionen Ursache einer Krankheit werden können.

Wir sagten schon, daß während des allgemeinen Adaptations-Syndroms die Hypophyse zu erhöhter ACTH- Sekretion veranlaßt wird. Das ist für die Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen von großer Bedeutung. Pathologisch-anatomisch zeigt sich dabei eine starke Vergrößerung der Nebennierenrinde mit allen histologischen Zeichen einer Hyperaktivität. Tierexperimentell konnte die NNR-Stimulierung während der Alarmreaktion durch Hypophysektomie verhütet werden. Dagegen regten sie corticotrope Vorderlappen- Extrakte zu gesteigerter Tätigkeit an.

Eine einheitliche Ansicht über den Mechanismus, der bei einem Stress, wenn der Corticoidverbrauch in den Geweben steigt, die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse bewirkt, besteht bisher nicht. Die im Folgenden aufgezählten Wege, über die die Hypophyse benachrichtigt werden könnte, sind noch nicht sicher erforscht. Nach den vorliegenden Untersuchungen darf man

aber annehmen, daß sie sich zum Teil ergänzen und abwechseln. Es sind das:

1) ein erniedrigter Corticosteroidspiegel im Blut,
2) eine Adrenalinausschüttung aus dem NN- Mark,
3) das Freiwerden histaminähnlicher, toxischer Gewebs- Stoffwechselprodukte,
4) ein Nervenreiz und neurale Regulierung,
5) ein plötzlicher Mangel an lebenswichtigen Substanzen im Körper (Glucose, Enzyme),
6) die Kontrolle des Hypothalamus, eine neurohumorale Regulierung,
7) ein doppelter humoraler (nach Stimulierung durch Adrenalin, Kälte, Histamin) und neurohumoraler Mechanismus über den Hypothalamus und das Pfordader- System nach nervösen und emotionellen Stimuli (Psyche, Refexe).

Später wollen wir diese Wege genauer betrachten, zuerst jedoch noch einen Absatz über die Hypophyse einfügen.

DIE HYPOPHYSE

Die Hypophyse ist eine ca. erbsgroße Drüse und liegt in der fossa hypophyseos des Türkensattels. Neben eigener Hormonaktivität besitzt sie unter allen endokrinen Drüsen des Organismus eine zentral regulierende Stellung, indem sie mit Hilfe glandotroper Hormone die Tätigkeit der peripheren Inkretdrüsen kontrolliert und sie aufeinander abstimmt.

Histologisch und entwicklungsgeschichtlich setzt sich die Hypophyse aus zwei verschiedenen Teilen zusammen: Dem Drüsen- und dem Hirnteil. Der drüsig gebaute Anteil = Adenohypophyse entwickelt sich aus der Rathkeschen Tasche, einer Aussackung der primären Mundhöhle, der Hirnteil geht aus dem Zwischenhirn hervor. Die Adenohypophyse wird noch einmal unterteilt in einen Vorder-

lappen, einen Trichterlappen und einen Zwischenlappen; am Hirnteil unterscheidet man den Hinterlappen vom Hypophysenstiel, der mit dem Boden des Zwischenhirns in Verbindung steht.

Der Vorderlappen als der Produzent der uns im weiteren interessierenden Hormone, soll etwas genauer betrachtet werden: Er ist aus sich reich verzweigenden Strängen epitheloider Zellen aufgebaut, die gruppenweise eine Gitterfasermembran umgibt. Zwischen ihnen breiten sich Blutkapillaren aus, die sich zu Sinusoiden erweitern. Die Drüsenzellen werden in 6 Arten eingeteilt, von denen die drei wichtigsten die alpha-, beta- und gamma-Zellen sind. Die gamma-Zellen, auch Hauptzellen genannt, scheiden für eine innersekretorische Funktion aus, da auch Geschwülste aus diesen Zellen keinerlei hormonelle Aktivität zeigen. Klinische Beobachtungen stimmen dagegen mit der Vorstellung überein, daß auf die beiden restlichen Zellarten alpha und beta die Hormonproduktion beschränkt bleibt und daß ein Zelltyp gleichzeitig oder intermittierend mehrere Hormone zu bilden vermag.

Innerhalb dieser Vorgänge kann die vermehrte Absonderung eines glandotropen Hormons die Absonderung anderer verhindern und umgekehrt (z.B. Infantilismus bei Riesenwuchs). Die Hypophyse vermag also nicht alle nötigen Hormone gleichzeitig in optimaler Menge auszuschütten. Die beta-Zellen, deren Granula sich mit basischen Farbstoffen färben und darum auch basophile Zellen heißen, bilden wahrscheinlich das gonadotrope und corticotrope Hormon. Den alpha-Zellen, auf Grund ihres färberischen Verhaltens auch acidophile Zellen genannt, wird die Produktion des Wachstumshormons und des thyreotropen Hormons zugeschrieben.

Die Nervenversorgung der Hypophyse erfolgt aus dem sympathischen Geflecht der A. carotis und vom Hypothalamus aus.Die Fasern des Sympathicus erreichen mit

den Gefäßen die Hypophyse. Sie verteilen sich zwischen den Zellen des Vorderlappens oder versorgen die Gefäße des Pfordadersystems.Marklose Nervenfasern, die aus dem Hypothalamus kommen, dringen über den Hypophysenhinterlappen in den Vorderlappen ein.

Schon früh hatte man entdeckt, daß Injektion von HVL-Extrakten das Wachstum von Ratten beschleunigt. Erst 1921 jedoch wurde das wachstumfördernde Hormon von Evans nachgewiesen. Er konnte zeigen, daß Läsionen der Hypophyse sie zu einer Unterfunktion veranlaßten und daß es infolge Ausfalls des somatotropen Hormons zum Zwergenwuchs kam.

Als weitereKrankheiten zählen zu den Hypopituitosen die Dystrophia adiposo-genitalis, der hypophysäre Infantilismus, die Simmond'sche Kachexie bei HVL-Insuffizienz und die hypophysäre Magersucht. Zu den Hyperpituidosen zählt die Cushingsche Krankheit, bei der es durch Wucherung basophiler Zellen zu einer Überproduktion des corticotropen Hormons kommt. Mitunter allerdings ist die Ursache dieser Krankheit ein Adenom in der NNR selbst. Bei Überfunktion der Hypophyse in Bezug auf das somatotrope Hormon bei Wucherung der eosinophilen Zellen kommt es zur Akromegalie bzw. bei noch nicht abgeschlossenem Wachstum zum Riesenwuchs. Als Ausdruck dafür, daß die glandotrope Hormonproduktion beeinträchtigt ist, können die Sexualfunktionen gestört erscheinen.

DIE HORMONE DER HYPOPHYSE

Von den sechs heutzutage anerkannten Hormonen des HVL hat lediglich das Wachstumshormon eine direkte Wirkung auf die Gewebe des Organismus. Die Erfolgsorgane der anderen fünf Hormone sind periphere endokrine Drüsen. Sie werden als glandotrope Hormone zusammengefaßt:

1.) ICSH :es beeinflußt die Funktion der interstitiellen Zellen der Gonaden.

2.) FSH (follikelstimulierendes Hormon) :es stimuliert den germinativen Anteil der Keimdrüsen (Ovarien, Hoden).

3.) LTH (luteotropes Hormon) :es bewirkt die Umwandlung der reifen Follikel in Corpora lutea und regt Wachstum und Tätigkeit der Thecazellen an.

4.) ACTH (adrenocorticotropes Hormon) :es regt die NNR zur Produktion von Corticoiden an.

5.) TSH (thyreotropes Hormon) :es regt Wachstum und Tätigkeit der Schilddrüse an und reguliert die Produktion ihrer Hormone.

ICSH und FSH werden als Gonadotropine bezeichnet. FSH und LTH besitzen neben endokriner auch exokrine Funktion.

Das letzte Hormon

6.) STH (somatotropes Hormon) :ist ohne endokrines Erfolgsorgan.

In gewissem Umfang sind alle endokrinen Drüsen, besonders aber die Keimdrüsen von der "tropen" Funktion der HVL-Hormone abhängig.

Die Regulierung der Hormonproduktion geschieht durch ein sich selbst regulierendes Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem HVL und den peripheren endokrinen Drüsen. Sinkt der Gehalt des Blutes an irgendeinem Hormon ab, antwortet der darauf empfindliche HVL mit einer vermehrten Ausschüttung des betreffenden glandotropen Hormons. Die periphere Drüse wird stimuliert.

Ein Überschuß des peripheren Hormons hemmt andererseits die Absonderung des in Frage kommenden glandotropen Hormons und schränkt die Tätigkeit der Hypophyse ein. Das gilt nicht für das STH, für das ein spezifischer Gegenspieler nicht bekannt ist.

Dieser Rückkoppelungsprozeß kann unter pathologischen Verhältnissen, experimentellen Eingriffen oder einem

Stress erschüttert werden. Darum kann während der Alarmreaktion die NNR die Corticoidausscheidung bis zu ihrer Erschöpfung in hohem Maße aufrecht erhalten.

DIE ACTH SEKRETION

Wenn wir den Mechanismus der Hy/NNR-Achse im Folgenden genauer untersuchen, wollen wir damit beginnen, die Theorien über die physiologische Regulierung der ACTH-Produktion im HVL zu betrachten:

Der Bluthormonspiegel

Ausführungen von Sayers und Mitarb. basieren auf dem eben dargelegten Abhängigkeitsverhältnis von Hypophyse und peripherer Drüse. Der Spiegel der NNR-Hormone im Blut regelt die ACTH-Sekretion. Führt eine Belastung zu einem erhöhten Corticoidverbrauch in den Geweben, deren Stoffwechsel sich durch Adrenalineinwirkung erhöht (Adrenalin wird bei allen Anstrengungen vermehrt aus dem Mark der Nebennieren ausgeschieden und fördert die Verbrennung von KH in den Geweben), ist der erniedrigte Corticoid-Spiegel im Blut der adäquate Reiz für die Hypophyse, vermehrt ACTH zu produzieren und auszuschütten. Die durch den erhöhten ACTH-Blutspiegel in Alarmreaktion versetzte Nebennierenrinde zeigt unter gesteigertem Drüsenaufbau eine erhöhte Hormonausschüttung. Die rindenspezifische Wirkung ließ sich mit radioaktivem ACTH von Sonnenberg nachweisen. Für die Dauer des Stress wird die humorale Selbstregulierung der Hy/NNR-Achse unterbrochen und bleibt unabhängig von zentraler und vegetativer Beeinflussung. Erst wenn der Stress überwunden ist und der periphere Corticoidverbrauch fällt, wird durch die ansteigende Hormonkonzentration im Blut der HVL gehemmt. Die Sekretion von ACTH geht auf normale Werte zurück.

EINWÄNDE:

a) Die Schnelligkeit, mit der Änderungen der ACTH-Sekretion auf z.B. Histaminreize eintreten, kann damit nicht erklärt werden (Schnitzer).

b) Ein Nachweis eines erhöhten Verbrauchs von Corticosteroiden im Stress ist bisher nicht gelungen (Wijnans).

Das Adrenalin

Long und Mitarb. geben an: Die Regulierung der ACTH-Produktion geschieht durch Vermittlung von Adrenalin. Bei Ratten und Hunden führen alle Reize zunächst zu einer reflektorischen Adrenalinausschüttung, die, vielleicht auch über eine vegetative Beeinflussung des Zwischenhirns, verantwortlich ist für eine entsprechende Reaktion des HVL und der NNR selbst. Vogt konnte tierexperimentell nachweisen, daß schon kleine Dosen Adrenalin eine Ausschüttung von Corticosteroiden herbeiführen. Das geschieht durch Reize auf die NNR selbst, durch Wirkung auf den HVL, der mit ACTH-Ausscheidung antwortet, und durch eine Beeinflussung hypothalamischer Zentren des Sympathicus. Jeder starke Reiz bewirkt aber vom ZNS aus über den Nervus splanchnicus eine Ausschüttung von Adrenalin aus dem NN-Mark.

Dazu folgende Beweise:

1.) Partielle Hemmung der NNR-Stimulierung durch Entmarkung der Nebenniere

2.) Eosinophilensturz nach direkter Adrenalineinwirkung auf die Hypophyse in situ

3.) Erhöhte ACTH-Sekretion (Sofortreaktion) nach Injektion von Adrenalin (pysiol. Cannonsche Notfallfunktion)

4.) Ausfall einer NNR-Stimulierung durch Schmerzreize nach hoher Rückenmarkdurchschneidung (Astwood).

EINWÄNDE:

1.) Beim Menschen konnte die Aktivierung des Hypophysen-NNR-Systems durch Adrenalin nicht festgestellt werden (Hunter, Bayliss, Steinbek).
2.) Andere toxische Substanzen (Histamin, Acetylcholin) führen rascher zu einer vermehrten ACTH-Sekretion als Adrenalin.

Das Histamin

Auf Grund klinischer Beobachtungen und tierexperimenteller Untersuchungen kam Schnitzer zu dem Ergebnis, daß die Regulierung der ACTH-Produktion auf einem antagonistischen Verhalten dieser Hormone zu der Wirkung des Histamins beruhe. Er ging davon aus, daß eine stets unspezifische einheitliche Abwehrreaktion, mit der der Organismus auf eine Belastung reagiert, von einem ebenso einheitlichen Reiz in Gang gesetzt werden müsse. Jeder Stress ist begleitet von einer Freisetzung von Histamin, das die Rolle dieses unspezifischen Stressors besitzt und als biolog.-chem. Stoff der einheitlichen und unspezifischen Abwehrreaktion zugrunde liegt.

Als Antagonist zu den Rindenhormonen vermittelt Histamin zwischen Stress und Abwehrreaktion, indem es durch Mobilisieren von ACTH aus der Hypophyse die NNR aktiviert. Ihre Hormone erst leiten dann das unspezifische Abwehrsyndrom ein und verhindern die Schocksymtome, die sich bei nnr-losen Tieren während einer Stressreaktion einstellen. Wird das Hy/NNR-System also ausgeschaltet oder ist es erschöpft, werden die Histaminmechanismen manifest und wirken lebensbedrohlich toxisch.

Wie die ACTH/Rindenhormone für den Abwehranteil der Alarmreaktion kann das Histamin daher als biolog.-chem. Äquivalent für den Schockanteil angenommen werden.

Dazu folgende Beweise:

1.) Der Schockanteil der Alarmreaktion deckt sich weitgehend mit Histamin-Effekten.

2.) Es besteht ein auffallender Antagonismus der wesentlichsten klinischen Histamin-Effekte und der Wirkungen von ACTH/Cortison (biolog. Antihistaminica).

3.) Bei Tieren ohne NNR oder bei solchen, die auf Grund eines vorangehenden Stresses ihre Abwehrmechanismen aus der Hy/NNR erschöpft haben, lösen zusätzliche exogene wie endogene Histaminbelastungen schwerste histaminartige Schocksymptome aus. Ihre Unspezifität gleicht der des Schockanteils der Alarmreaktion und läßt es berechtigt erscheinen, auch sie als histaminbedingt anzusehen.

4.) Histologische Untersuchungen von Nebennieren im Schock verstorbener Tiere ergaben regelmäßig eine verbreiterte Zona fasciculata. Der gleiche Befund ergab sich nach monatelanger Histaminbelastung mit subtoxischen Dosen.

Andere Autoren wiesen den ACTH/Histamin-Antagonismus dadurch nach, daß sie im Tierexperiment nach Adrenalektomie stets einen erhöhten Histamingehalt in der Leber (Lucos) und in der Haut (Fischer) fanden. Der Spiegel des Bluthistamins, der nach Nebennieren-Entfernung anstieg, sank nach Zufuhr von Rindenhormonen (Rose und Wilson). Buhrer berichtet, daß in jedem Fall erhöhter Histaminempfindlichkeit eine insuffiziente Nebenniere vorläge.

Die Geschwürsbildung im Magen-Darm-Trakt und andere Nebenwirkungen, wie sie besonders exogen zugeführte ACTH/Cortisongaben zeigen, lassen sich aus einem durch die inadäquaten Hormondosen unterdrückten Histaminme-

chanismus erklären. Infolge der Cortison-Gegenwirkung wird Histamin als Aktivator der Abwehrkräfte ausgeschaltet.

Staub stellte in Untersuchungen fest, daß jeder Histaminmobilisierung auf schädigende Einwirkungen eine Adrenalinausschüttung folgt (siehe Cannon-sche Notfallreaktion). Sie wurde als erste Abwehrreaktion gegen die Wirkung des Histamins auf die Gefäße und glatte Muskulatur angesehen. Interessant ist, daß Adrenalin seine blutdrucksteigernde Wirkung nur in Anwesenheit von NNR-Hormonen entfalten kann. Das erklärt die Schockanfälligkeit bei Rindeninsuffizienz von einer anderen Seite.

Reflektorische Mechanismen

Zuletzt nehmen einige Autoren an, daß die Regulierung der ACTH-Produktion über einen reflektorischen Mechanismus nach peripheren und zentralen Reizen geschieht und vom Hypothalamus ausgeht. Die Schnelligkeit der hypophysären Stimulierung durch sensorische und psychische Reize macht diese Theorie am wahrscheinlichsten, wenn es auch unsicher bleibt, ob im ruhenden Organismus die gleiche Regulierung erfolgt. Als sicher nachgewiesen galt bisher allein eine Steuerung der Gonadotropin-Produktion. Davon ausgehend konnte G.W. Harris durch elektrische Reizung isolierter Hypothalamusabschnitte (Tuber cinereum, Pars Tuberalis, Corpora mamillaria) eine erhöhte ACTH-Sekretion nachweisen. Nach lokalisierter Verletzung dieser Gebiete blieb jede Sekretion aus. Unwirksam waren Reize an der Hypophyse und am Infundibulum.

Diese zuerst an Ratten gefundenen, später von Hume und Wittenstein an Hunden bestätigten Ergebnisse, lassen eine zentrale Regulierung der ACTH-Produktion vom Hypothalamus aus erwarten. Dazu berichtet Moll, daß

Läsionen im Hypothalamus einen komplexen homoeostatischen Mechanismus unterbrachen, für den die Rindenhormone durch Vermittlung von ACTH verantwortlich sind.

Chemische Blockierungsversuche

Weiter unterstützt werden diese Ansichten von den Ergebnissen chemischer Blockierungs-Versuche im Gebiet des Hypothalamus. Mittel, die seine Funktion dämpfen, erreichen auch eine Hemmung der Sekretion der HVL-Hormone. So stellten Fraps und Conner aus den hemmenden Wirkungen von Barbituraten auf die Ovulation beim Huhn fest, daß es nach deren pharmakologischer Wirkung am ZNS nicht zum Wachstum und zur Reifung des Eifollikels kommt. Die Abgabe des entsprechenden Hormons aus dem HVL muß demnach auf nervösem Wege reguliert, in diesem Falle unterbrochen werden. Die gleiche Hemmung der Sekretion von Vorderlappenhormonen erreichten Sulman und Winnik mit Chlorpromazin, das bei längerer Anwendung die Funktion des Hypothalamus bei Ratten dämpft. Das gleiche Mittel verzögerte auch das Auftreten von Neurosekreten im Hypothalamus bei Hunden und verhinderte nach einem Verbrennungs-Stress die Abgabe von ACTH und Gonadotropin aus der Hypophyse.

Das Hypothalamo-Hypophysäre-System

Die Hypophysen-Hinterlappen-Hormone darf man heute mit einiger Sicherheit als neurosekretorische Produkte der Kerne des Hypothalamus ansehen. Dem nucleus supraopticus und paraventicularis spricht man dabei eine besondere endokrine Tätigkeit zu, zumal deren dichte Capillarversorgung stark an das Prinzip einer endokrinen Drüse erinnert. Ihre sekretähnlichen Produkte wandern entlang der Nervenfasern durch den Hypophysen-Stiel in den Hinterlappen ein und werden dort gespeichert (Neurosekretion).

Unsicher bleibt, wie die Beeinflussung der Funktion des HVL durch Hormone des Hypothalamus erfolgen kann. Den Weg hypothalamischer Reize zum HVL könnte man zunächst in einer neuralen Überleitung vom Hypothalamus posterior zum Tuber cinereum annehmen, von dem aus die Übertragung durch die Portalgefäße des Hypophysenstiels humoral erfolgt. (De Groot, Harris). Dazu konnten Alvin und Bordish nachweisen, daß Tiere mit Hypothalamus-Läsionen eine verminderte Empfindlichkeit wie eine verzögerte Antwort auf Stress zeigen. Untersuchungen über die Natur dieser hypothalamischen Kontrolle - unter Beachtung der Intensität und Dauer des Test-Stimulus (Adrenalektomie) - führten zu dem Ergebnis, daß ein neurohumoral wirkender Stoff daran beteiligt ist, der im peripheren Kreislauf nachgewiesen werden kann, der unter Kontrolle hypothalamischer Zentren steht, und der den HVL über das Pfordadersystem erreicht und ihn stimuliert. Die Suche nach diesem neurohumoralen Faktor hat erst kürzlich begonnen, und die Vielzahl der im Folgenden aufgezählten Meinungen bestätigt, wie wenig wir da noch wissen. Bei der Steuerung der ACTH-Sekretion könnten mitwirken:

1.) Die HHL-Hormone (bes. Adiuretin) als neurohumorales Bindeglied (McCann, Brobeck). Dieser Ansicht widersprechen allerdings die Untersuchungen von Itoh und Asimura. Sie wiesen nach, daß z.B. exogene Zufuhr von HHL-Hormonen die Abgabe von ACTH aus dem HVL hemmt.

2.) Die direkte Wirkung der HHL-Hormone auf die Hypophyse ohne Vermittlung durch nervöse Zentren.

3.) Eine lipoide Substanz aus dem Hypothalamus posterior (Slusher u. Roberts).

4.) Hemmung eines neurohumoralen Stoffes mit einem Versiegen der ACTH-Produktion, wie es Sydnor nach i.v. Injektion von Hydrocortison bei Ratten zeigen konnte.

5.) Eine Substanz aus Hypothalamus-Gewebe und HHL, die Guillemin als niedermolekulares Peptid bei Schweinen und Rindern fand.

6.) Substanzen aus Hirnrindenextrakten.

Neue japanische Untersuchungen ergaben, daß der Nucleus-Amygdale-Komplex und möglicherweise auch die Formatio reticularis die Hy/NNR-Funktion beschleunigt, während die Hypokampusformation sie hemmt.

Es wurde auch eine Neurosekretion, die von sympathischen und parasympathischen Automatiezentren im Hypothalamus ausgeht, zum HVL diskutiert. In der egotropen Phase kommt es dabei zu einer vermehrten, in der trophotropen Phase zu einer verminderten Ausscheidung der Corticosteroide aus der NNR. Neben sympathischen und parasympathischen Reizen, die vom Hypothalamus ausgehen, ihn aber auch erreichen, steht das Zwischenhirn unter dem Einfluß der Psyche und höherer Zentren des Großhirns. Als neuroendokrines Koordinationszentrum orientiert es die Hypophyse über die gesamte Reaktionslage des vegetativen Systems und leitet, wenn ein Stress den Organismus trifft, die "vegetative Gesamtumschaltung" (Hoff) ein. Unabhängig davon gelang es, seine spezifische Beeinflussung und Steuerung einzelner Hypophysenfunktionen nachzuweisen, wie z.B. für die Gonadotropen Hormone. Für die ACTH-Ausscheidung gilt sie als ebenso sicher, während sie für das thyreotrope und somatotrope Hormon noch vermutet wird.

ACTH

Nachdem zunächst Evans 1924 nach Injektion von Hypophysen-Extrakten ein Größerwerden der NNR beobachten konnte, andererseits Smith, Simpson, Evans und Li nach Hypophysektomie eine Atrophie der NNR beobachteten,

erkannt man schon früh einen Zusammenhang zwischen dem HVL und der NNR. 1942 gelang es Li und Simpson, ein Jahr später auch Sayers, White und Long, diesen NNR-spezifischen Wirkstoff aus Schweine- bzw. Schafshypophysen in sauren Acetonextrakten zu isolieren und ihn nach Abtrennung von Prolaktin und weiterer Reinigung durch Fällung und Dialyse kristallinisch rein als ACTH darzustellen. Es ist ein Proteohormon der Hypophyse mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000, dessen Wirkung nicht an das intakte Eiweißmolekül, sondern an ein niedermolekulares Peptid gebunden ist.

Auf Grund nachfolgender Untersuchungen wurde später ein Corticotropin A von einem Corticotropin B unterschieden, was ungefähr denen von anderen Autoren gefundenen Corticotropinen alpha und beta entspricht. Sie weichen in ihrem Aminosäuregehalt voneinander ab, bzw. es leitet sich aus der Abspaltung von Aminosäuren das Corticotropin B vom Corticotropin A her.

Es ist bisher noch nicht widerspruchslos entschieden, in welchen Zellen innerhalb des HVL das ACTH gebildet wird. Für die basophilen Zellen als Produzenten dieses Hormons sprechen:

a) Der Befund von basophilen Adenomen bei hypophysären Cushing-Fällen mit Stimulierung der NNR.

b) Cortison-Implantate von 2 mg in Hypophysen-Nähe bei Ratten rufen deutlich morphologische Veränderungen in den Basophilen hervor (Kallman, Gordon).

Für die acidophilen Zellen dagegen sprechen:

a) Bei Parabiose-Versuchen an adrenalektomierten und normalen Ratten kann es in Verbindung mit einer NNR-Vergrößerung zu einer Vermehrung der Acidophilen in der Hypophyse kommen (Briseno, Castrejon).

b) Transplantationsversuche mit Rinderhypophysen, bzw. deren eosinophiler- und basophiler Anteile (Deschaux, Soulairac, Chanéac).

Die spezifischen Wirkungen des ACTH sowohl nach Stress bei intaktem Tier mit endogener ACTH-Ausschüttung, als auch nach exogener Zufuhr sind auf die NN-Rinden gerichtet. Inwieweit andere Hormone der Hypophyse die Tätigkeit der Nebennierenrinde beeinflussen, ist nicht bekannt. Das neben ACTH bei Stress ausgeschiedene Vasopressin zeigte lediglich einen geringen depressorischen Effekt auf die Schilddrüse.

ACTH vermag alle nach Hypophysektomie an der Rinde auftretenden morphologischen Veränderungen rückgängig zu machen, wie eine Atrophie besonders der Zona fasciculata und die Einlagerungen sudanophiler Substanzen. Es ändert den Stoffwechsel der NNR und führt dabei zunächst zu einem verminderten Cholesteringehalt, einem gleichfalls herabgesetzten Ascorbinsäuregehalt und zu einer Abnahme der Lipoide. Wir werden später noch deren Bedeutung für den Hormonaufbau kennenlernen. Nach wenigen Stunden lassen sich in der Rinde zahllose Mitosen erkennen. Sie führen zur Hypertrophie. Bei gleichzeitiger Hyperaemie der Zona fasciculata nehmen der Ascorbinsäuregehalt, das Cholesterin und die Lipoide zu und übersteigen zuletzt ihre Ausgangswerte. Als Zeichen verstärkter Produktion von Steroiden werden im Harn vermehrt Corticoide und 17-Ketosteroide ausgeschieden. Für die Veränderungen in den Stoffwechselvorgängen bei Stress sind vor allem die 11-Oxysteroide (Cortison, 17-Hydroxycorticosteron, Corticosteron) verantwortlich. Nach Haynes, Savard und Dorfmann bewirkt das ACTH mehr die Synthese von 17-Hydroxycorticosteron, als es dessen Ausschüttung beschleunigt. Das gleiche gilt nach anderen Untersuchungen für alle Corticosteroide,

bei denen das ACTH die Umwandlung von Cholesterin in C_{19} = (NN-Androgene) und C_{21} = (Gluco- und Mineralo-Corticosteroide) Verbindungen durch Anregung der enzymatischen Tätigkeit in der NNR beherrscht. Die Weiterentwicklung zu den eigentlichen Hormonen bleibt von ACTH unbeeinflußt. Dem widersprechen japanische Untersuchungen, in denen behauptet wird, ACTH bewirke neben der Biosynthese von Corticosteroiden durch Umwandlung des Cholesteriumoleküls auch die Umwandlung in die endgültigen Corticostereroide.

Die Ausschüttung von Mineralocorticoiden steht nicht ausschließlich unter dem Einfluß des ACTH. Ihr Hauptvertreter, das Aldosteron, wird eher von der aktuellen Lage des Mineralhaushaltes sowie über Volumen-Rezeptoren beeinflußt, die über die Menge der extracellulären Flüssigkeit Auskunft geben.

Der Verbleib des endogen im HVL produzierten oder exogen zugeführten ACTH im Blut ist noch ungeklärt. Unter normalen Bedingungen konnte Taylor im Blut kein ACTH nachweisen. Im Harn wurde beim Mann mit weniger als 1,0-3,1 I E/l, bei der Frau mit weniger als 1,8-8,2 I E/l eine ACTH-Wirksamkeit festgestellt. Bei chirurgischen Eingriffen, aktiven Cushing Fällen, bei intakten und ganz ausgesprochen bei adrenalektomierten Tieren, die unter längerem Stress standen, zeigte sich eine deutliche Erhöhung des ACTH-Spiegels. Lazo-Wasem und Hier fanden, daß bei einer Injektion von 10 000 mE wenige Minuten später maximal nur 6,1 mE noch im Blut festgestellt werden konnten, und folgerten daraus, daß am Injektionsort wie im Kreislauf eine massive Inaktivierung stattfinde. Dies unterstützend fanden Ganong und Hume den ACTH-Gehalt des Sinus cavernosus stets höher als den des peripheren Blutes (18:4, oder 50:2 mE). Entfernten sie die Hypophyse, sank der Gehalt im Sinusblut

sofort auf Null. Ein Nachweis, daß das ACTH aus der Hypophyse kommen mußte. Aufschluß über seinen peripheren Verbleib gab ACTH, das mit 131 J markiert war. Nach intracardialer Injektion wurde es in NN, Blut, Leber, Milz und Nieren, später auch in der Schilddrüse gefunden, die neben den Nebennieren autoradiographisch positiv war.

Seine biologische Wirksamkeit verlor ACTH im Experiment durch verschiedene Arten der Bebrütung, die aber nicht unwidersprochen blieben, sowie - das wird auch als wahrscheinlichster Mechanismus der ACTH-Zerstörung im Blut angenommen - durch Inaktivierung des Corticotropins A durch Spaltung mittels aus Rinderblut gereinigten Fibrinolysins (White und Gross). Die Spaltung erfolgt hinter Arginin in Stellung 8 und Lysin in Stellung 15. Da bei adrenalektomierten Tieren der Rückgang von ACTH in gleicher Weise wie bei gesunden Tieren gefunden wurde, nimmt man an, daß die Nebennieren nicht an diesem Vorgang beteiligt sind.

Als internationale Einheit gilt heute die Menge ACTH, die wirkungsgemäß einem Milligramm des Standardpräparates La 1-A entspricht. Die biologische Wirksamkeit wird mit dem Ascorbinsäureverarmungstest an der hypophysektomierten Ratte nach Sayers gemessen. Dabei erzeugt eine ACTH-Injektion in der Zona fasciculata der Ratten-NNR schon nach wenigen Minuten eine Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes, die in die Biosynthese der Corticosteroide eingeht. In ähnlicher Weise vermindert sich der Gehalt des Cholesterins, das die Matrix der Hormonstruktur darstellt. Neben einer morphologisch faßbaren Veränderung der NNR als Vergrößerung mit Gewichtszunahme findet sich als Zeichen einer gesteigerten Aktivität eine kurzfristige Erhöhung des Steroidhormongehaltes im Blut.

Ein neues 1956 eingeführtes Standardpräparat ist 1,14 mal so wirksam wie das alte.

Da wir später bei den einzelnen Besprechungen weitere ACTH-Tests kennenlernen werden, möchten wir, diese vorwegnehmend, jene wiederholend, sie hier zusammenfassen:

1.) Qualitative Teste am nichthypophysektomierten Tier:
   a) Gewichtszunahme der NN um 50 % bei vier Tage alten Ratten (Moon), sowie um 25 % bei einem zwei Tage alten Küken (Bates).
   b) Absinken der zirkulierenden Eosinophilen nach Gaben von ACTH (Thorn und Mitarb.).
   c) Anstieg des Harnsäure-Kreatinin-Quotienten im Harn (Greenspan, Vennung).
   d) Bestimmung der Steroidausscheidung im Harn (Mason) und meßbare Zunahme aller Corticosteroide im Blut.

2.) Quantitative Teste am hypophysektomierten Tier:
   a) NNR-Wiederherstellungstest (Collips, Simpson, Sayers).
   b) Morphologischer- und Gewichtserhaltungstest der NNR (Simpson, Sayers).
   c) Linear funktionelle Beziehung zwischen der Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes der NNR und dem Logarithmus des ACTH-Gehaltes der zu testenden Substanz an der 120 - 160 Gramm schweren männlichen Ratte (Sayers).
   d) Verminderung des Cholesteringehaltes in den Nebennieren um 50 % drei Stunden nach ACTH-Injektion.

Als weitere Methoden zur Austestung der biologischen Wirksamkeit des ACTH wurde
   e) der Abfall der Lymphocyten und die Erhöhung des Leberglycogens verwandt (Long).
   f) die Thymusinvolution ausgewertet.

Die Wirkungen des ACTH entsprechen im wesentlichen denen der unter seinem Einfluß aus der funktionstüchtigen Nebenniere ausgeschiedenen Rindenhormonen. Sie lassen sich in vier Gruppen einteilen, deren Aktionsüberschneidungen im Stoffwechselgeschehen sich zu bestimmten Bildern ergänzen, von denen aber quantitativ jeder eine physiologische Wirkung zukommt, durch die sie sich voneinander unterscheiden.

Die Rindenhormone

Die Mineralocorticoide, deren stärkster Vertreter das Aldosteron ist, regulieren den Elektrolyt-Wasser-Haushalt. Sie fördern die Rückresorption von Na- und Cl-Ionen und führen secundär zu einer erhöhten Ausscheidung von K-Ionen. Bei jedem großen Kochsalz- und Wasserverlust finden wir als Hinweis auf eine regulatorisch vermehrte Hormonproduktion auch eine gesteigerte Aldosteronausscheidung im Harn. Im Gegensatz zu den anderen Rindenhormonen ist Aldosteron unabhängig vom HVL. Es wird durch Veränderungen im Mineralhaushalt gesteuert. Auch hier jedoch vermittelt ein Neurosekret des Hypothalamus die Ausschüttung (Glomerulotropin).

Bei Mangel an Rindenhormonen kann die Niere die Kochsalzausscheidung der Zufuhr nicht mehr anpassen. Es kommt eine erhöhte Na-Ausscheidung ohne Aldosteronvermehrung zustande. Der verminderte Na-Gehalt im Blut und in den Geweben führt jetzt aus osmoregulatorischen Gründen zur Eindickung des Blutplasmas. Auf diese Weise ist der Tod adrenalektomierter Tiere ein Kreislauftod. Der Widerstand in den Gefäßen ist für das Herz zu groß geworden. Gibt man den Tieren Kochsalz in Form 1 %iger NaCl-Lösung zu trinken, wird der Wasserverlust verhindert und die Tiere überleben sehr lange. Das gleiche bewirken kleinste Dosen Aldosteron, die über die Regulierung des NN-Hormongehaltes des Blutplasmas durch Na-Retention die Wasserverteilung im Körper normal erhalten.

Glucocorticosteroide

Injiziert man einem hungernden Tier, dessen Glycogenreserven in der Leber erschöpft sind, ein Corticosteroid und bestimmt 3 - 4 Stunden später den Glycogengehalt der Leber, findet man, daß die Glycogenreserven der Leber besonders durch die Corticoide:Cortison, 17-Hydrocortison und Corticosteron aufgefüllt wurden. Daraus ist ersichtlich, daß für die glucocorticoide Wirkung der Rindenhormone die Stellung des Sauerstoffs an C_{11} wesentlich ist. Da bei der Zuckerneubildung Eiweiß abgebaut wurde, ist eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Harn nachweisbar.

Androsterone

Die 17-Ketosteroide, die dritte Gruppe der NNR-Hormone, werden heutzutage hauptsächlich als Abbauprodukte der Corticosteroide betrachtet und nicht so sehr als Sexualhormone. Ihr stärkster Vertreter ist das Adrenosteron. Im Experiment besaßen sie keine wesentliche Wirkung auf die secundären Geschlechtsmerkmale, und auch eine geschlechtsbestimmende Wirkung kommt ihnen nicht zu, da sie beim männlichen und weiblichen Geschlecht in gleicher Höhe gefunden werden. Nur unter pathologischen Bedingungen, bei Hypertrophie oder bei einem Carcinom der NNR, können die 17-Ketosteroide durch abwegigen Stoffwechsel in so großen Mengen produziert werden, daß Sexualhormonwirkungen zustande kommen (Masculinisierung, Virilisierung). Neben den Androgenen umfassen die Androsterone möglicherweise auch die Oestrogene und Gestagene. Sicher nachgewiesen wurde bisher lediglich ihre eiweißanabole, wachstumsfördernde Wirkung.

Hormone der sogenannten amorphen Fraktion

Wir gehen nicht gesondert auf sie ein.

Die Wirkungsmechanismen und Bildungsorte

Die Glucocorticoide besitzen also, um an vorher Gesagtes wieder anzuknüpfen, gleichzeitig zu ihrer spezifischen Wirkung eine weniger ausgeprägte auf den Mineralhaushalt. In stärkstem Maße beeinflußt diesen weiterhin das Aldosteron. Umgekehrt beteiligen sich die Mineralocorticoide auch an den Veränderungen im KH-Stoffwechsel, nur unterliegt hier ihre Wirkungsintensität derjenigen der Glucocorticoide. Man kann darum sagen: das Cortison besitzt fast keine mineralocorticoide, das Cortexon fast keine glucocorticoide Wirksamkeit. Zwischen beiden steht etwa das Aldosteron und das Cortisol.

Die Zugehörigkeit zu den Gluco- bzw. Mineralocorticoiden ist deswegen aus der Geschwindigkeit und weniger aus der Art der Wirkung der einzelnen Hormone zu verstehen. Alle Glucocorticoide normalisieren den Na-K-Gehalt im Serum, wenn sie nur lange genug gegeben werden. Tiere, die ausschließlich mit Cortexon behandelt worden sind, zeigen in ihren Organen einen normalen Glycogengehalt, der auf der glucocorticoiden Wirksamkeit des Mineralocorticoids beruht.

Solche Beobachtungen ließen es SAVARD, McGINTY, SENECA u. a. möglich erscheinen, daß Mineralo- und Glucocorticoide ineinander umgewandelt werden können, und daß im Organismus ein Zusammenhang zwischen dem Elektrolyt- und dem energetischen KH-Stoffwechsel besteht. Heutzutage wissen wir, daß das von der NNR ausgeschiedene Steroidgemisch diesen Zusammenhang herstellt und sowohl den energetischen wie den Elektrolytstoffwechsel aller Zellen beeinflußt. Es stellt durch Vermittlung von phosphorylierenden Fermenten die Glucose für die Oxydation und die Glycogenbildung bereit und liefert die Energie für die Membranpolarisation, von der die normale Erregbarkeit der Zellen abhängt.

Es besteht jedoch auch ein Antagonismus zwischen den beiden Arten der Corticosteroide. Bei Versuchen mit Mineralocorticoiden traten Hypertensionserscheinungen auf, und es zeigten sich rheumatische Krankheitsbilder, ohne daß sich am thymolymphatischen Apparat oder im Blutbild etwas änderte. Glucocorticoide dagegen führten eine Involution des thymolymphatischen Apparates und Veränderungen im Blutbild herbei (Eosinopenie, Lymphopenie) und verhinderten zugleich die durch die Mineralocorticoide erzeugten rheumatischen und cardiovasculären Veränderungen. Hierin zeigte sich ihre Bedeutung für eine umschriebene Abwehrreaktion, wie sie bei einem lokalen Stress nötig ist.

Außer in den physiologischen Wirkungen unterscheiden sich die Gruppen der Rindenhormone durch den Ort ihrer Bildung. Bevorzugt werden die

Mineralocorticoide in der Zona glomerulosa,
Glucocorticoide in der Zona fasciculata,
Androsteroide in der Zona reticularis

gebildet. Nach anatomischen Beobachtungen kann es auch innerhalb dieser Zonen durchaus zu einem Wechsel und Ineinanderübergehen kommen, d. h. aber: zu einer Hormonumkehrung.

Die Sekretion

Auf eine ACTH-Sekretion werden besonders die Glucocorticoide aus der NNR ausgeschüttet. Dementsprechend zeigt sich bei einer Hyperplasie der Rinde nach Stimulierung durch ACTH vor allem die Zona fasciculata betroffen. Rückwirkend besitzen die Glucocorticoide aber auch einen eindeutig hemmenden Effekt auf die Hypophyse. Ist bei adrenalektomierten Ratten der ACTH-Gehalt des Blutes erhöht, so kann er daher durch eine Injektion von 1 mg Hydrocortison rasch auf 1/6 seiner Höhe gesenkt werden (SYDNOR). Diese Wirkung des Cortisons auf die

ACTH-Produktion gilt in quantitativ geringerer Weise auch für die anderen Rindenhormone.

Die Aldosteronausschüttung wird je nach der aktuellen Lage des Mineralhaushaltes durch den Na-K-Gehalt des Blutes reguliert. Dabei wirkt zusätzlich die Verringerung des extracellulären Raumes, die durch die diuretische Wirkung der Glucocorticoide zustande kommt, über Volumenreceptoren fördernd auf die Produktion der Mineralocorticoide. Im Experiment konnte SINGER zeigen, daß nach Hypophysektomie die Corticosteroidbildung sehr bald aufhört, dagegen die vom ACTH primär unabhängige Aldosteronproduktion in der NNR vorhanden bleibt. Die geringe Elektrolytwirksamkeit des ACTH beruht darauf, daß es aus der NNR auch die Ausscheidung des Desoxycorticosterons bewirkt, das unter den Glucocorticoiden die stärkste Wirkung auf den Mineralhaushalt entfaltet. - Schließlich soll noch ein Neurosekret aus dem Hypothalamus am Elektrolytstoffwechsel beteiligt sein.

Das somatotrope Hormon

Soweit das somatotrope Hormon der Hypophyse in einem Wirkungsverhältnis zum ACTH und den Hormonen der NNR steht, fassen wir es zusammen:

1) Ein Antagonismus zum ACTH/NNR-System drückt sich aus in der gegensätzlichen Beeinflussung
   a) des Eiweiß- und Fett-Stoffwechsels,
   b) der lymphoiden Zellen und Organe (LI, SIMPSON, EVANS),
   c) der Entzündungsvorgänge.
   Außerdem steigert STH die Milchleistung laktierender Kühe und erhöht die durch Cortison herabgesetzte Zahl der Eosinophilen im Blut.

2) In seinen synergistischen Funktionen stimuliert STH in Gegenwart von ACTH die Produktion der Mineralocorticoide und sensibilisiert die peripheren Gewebe für deren Wirkungsintensität. Bei hypophysektomierten Tieren steigert es daher die hypertrophische Wirkung des exogen zugeführten ACTH's auf die Zona glomerulosa der NNR. Umgekehrt erhöht ACTH die diabetogene Wirkung des STH.

Es läßt sich also sagen, daß alle physiologischen und pathologischen Reaktionen des Erfolgsorgans bzw. des Organismus auf einen Stress von dem Gleichgewicht oder ungleichen Überwiegen der prophlogistischen Wirkung der Mineralocorticoide und des STH auf der einen, und der antiphlogistischen Wirkung der Glucocorticoide und des ACTH auf der anderen Seite abhängen.

Stoffwechselwirkungen des ACTH und Cortison

Niemals ließen sich Stoffwechselveränderungen, wie sie den reinsten ACTH-Zubereitungen anhafteten, von der Corticotropinwirkung trennen, die wir beim nicht-adrenalektomierten Organismus beobachten. Stets kam es neben einer Rindenhypertrophie zur Mobilisierung von Depot-Fett, Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, Ketose, Abnahme des RQ, Insulinresistenz und zu einem Blutzuckeranstieg. Die depressorische Wirkung des ACTH auf die Zellzahl, die mitotische Aktivität in Knochenmark-, Thymus- und Milzgewebe (ALT, ROBINS, COOPER) und die Beeinflussung der Magensaftsekretion kamen nur über die Stimulierung der NNR zustande. Deshalb nehmen wir auch in den folgenden Betrachtungen, die eine funktionstüchtige Hy/NNR-Achse voraussetzen, die Wirkung des ACTH's derjenigen der Rindenhormone entsprechend an.

Im KH-Stoffwechsel zeigen sich ACTH und Cortison als Antagonisten des Insulins. Sie erhöhen nur kurzzeitig

den Glycogengehalt in der Leber (BAKER) und haben auf das Muskelglycogen nur einen unwesentlichen Einfluß. Im weiteren Verlauf reduzieren sie dann durch Hemmung der Phosphorylase die periphere KH-Verwertung (INGLE) und schränken den Glycogenaufbau ein. Damit unterstützen sie teilweise die Wirkung des Adrenalins, das den Glycogenabbau so lange fördert, wie die Phosphorylase-Aktivität nicht schwindet. Das als Stressfolge gleichzeitig ausgeschüttete Adrenalin und Cortison besitzen also synergistisch eine Schutzfunktion auf die Phosphorylase des Muskels, sorgen aber zugleich für eine ausreichende Glycogenmobilisierung, wie sie in Situationen erhöhter Belastung zur Deckung der Energiereserven notwendig ist.

Im Eiweiß-Fett-KH-Stoffwechsel fördern die Corticosteroide als Gegenspieler des STH die Gluconeogenese aus Glycogen, Fett und zuletzt erst aus Eiweiß. Der Blutzucker steigt dabei auf diabetische Werte. Bei hohen Dosen ACTH/Cortison und KH-reicher Diät kommt es neben einer Hyperglycämie auch zu einer Glucosurie (Steroiddiabetes). Sie ist Ausdruck einer für Glucose herabgesetzten Nierenschwelle und die Folge einer zugleich vorübergehenden Pankreaserschöpfung (CONN, EARLE, KASS). Der Blutzucker übersteigt nicht 180 mg%. Solange die Glucose aus dem anwesenden KH gebildet werden kann, ist der Eiweißabbau nicht erhöht. Das läßt sich aus der Stickstoffausscheidung im Urin ohne weiteres schließen. - Das Auftreten eines echten Diabetes, das in einigen Fällen nach Gaben von ACTH beschrieben wurde, beruht wahrscheinlich auf der Manifestierung einer bereits latenten Anlage und nicht darauf, daß der Inselapparat der diabetogenen Wirkung der Rindenhormone endgültig unterliegt (SPRAGUE).

Eine erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit und Wider-

standskraft gegen Kälte hängt mit der Stimulierung der KH-Assimilation zusammen (ABELIN). Fehlen die Rindenhormone aber, so ist die Gluconeogenie stark verlangsamt, und es tritt eine Hypoglycämie ein. Die Glycogenreserven in Leber und Muskel nehmen rasch ab und erschöpfen sich, so daß, wenn keine KH exogen zugeführt werden, Krämpfe auftreten. Hypophysektomierte und adrenalektomierte Tiere zeigen darum eine starke Überempfindlichkeit gegen Insulin, die durch die diabetogene Wirkung der Rindenhormone sofort aufgehoben werden kann. Diabetiker haben während eines Stresses einen erhöhten Insulinbedarf.

In den Proteinstoffwechsel greifen ACTH und Cortison so ein, daß sie den Aufbau des Eiweißes hemmen, seinen Abbau dagegen verstärken (ALBRIGHT, HOBERMANN, ENGEL). Damit vermindern sie den gesamten Eiweißbestand des Organismus. Die negative Stickstoffbilanz ist von der Hormondosis abhängig und entsteht aus der Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrat. Durch Erhöhung der Nahrungskalorien (PEARSON), durch Zufuhr von Aminosäuren (ENGEL) oder durch Verabreichung von Kaliumsalzen (WHITNEY) ist es möglich, sie einzuschränken oder ganz zu verhüten.

Gibt man einem normalen hungernden Tier Rindenextrakte, steigt infolge der Gluconeogenese aus körpereigenem Eiweiß die Stickstoffausscheidung im Urin an. Beim adrenalektomierten Tier ist sie von vornherein vermindert und kann durch Rindenhormone wieder auf normale Werte gebracht werden. Sehr hohe Dosen ACTH und Cortison können den anabolen Eiweißstoffwechsel soweit hemmen, daß das körperliche Wachstum verzögert oder sogar unterbrochen wird.

Der Eiweißbedarf der Gewebe wird über den Gesamteiweißspiegel des Blutes reguliert. Während das STH der

Hypophyse seine eiweißaufbauende Wirkung in allen Organgeweben direkt entfaltet, findet der katabole Wirkungsmechanismus der Rindenhormone vorwiegend in der Leber statt. Im Blut steigt unter einer ACTH/ Cortison-Belastung neben dem Reststickstoff (SWINGLE, KENDALL) auch der Gehalt freier Aminosäuren, die dort im Rahmen der Eiweißverschiebung auftreten. Sie werden zu einem großen Teil der Zuckerneubildung zugeführt. Im Harn wird zugleich vermehrt Harnsäure ausgeschwemmt (BENEDICT), ohne daß jedoch eine gesteigerte Neubildung festgestellt werden kann (KLINGMÜLLER). Es bleibt ungeklärt, aus welchem Grund außerdem plötzlich vermehrt freie Aminosäuren im Urin auftreten (BORDEN). BENEDICT führt die Erscheinungen auf eine erhöhte Nierenclearance bzw. auf eine durch ACTH herabgesetzte Nierenschwelle zurück. Einen ähnlichen Vorgang erlebten wir bereits im Glucose-Stoffwechsel.

Die Frage, an welcher Stelle die Rindenhormone in die Umbauvorgänge des Organismus eingreifen, bleibt ebenfalls noch unbeantwortet. Die Vermutung von LONG, daß ihre erhöhte Zufuhr die Gluconeogenese aus Eiweiß fördere und die oxydativen Prozesse steigere, konnte im Experiment nicht bestätigt werden. Gibt man einem hypophysektomierten Tier gleichzeitig zu den Rindenextrakten auch Glucose und glucose-bildende Aminosäuren, können sie die Cortison-Wirkung auf das Eiweiß verhindern. Die Stickstoffausscheidung ist nicht einem Eiweißabbau entsprechend gesteigert. Daraus nun folgerte ENGEL, daß die Wirkung der Rindenhormone weniger im Proteinstoffwechsel selbst liege, als ihre katabolische Wirkung in der Intensivierung des KH-Stoffwechsels bestehen müsse, und zwar besonders dann, wenn alle exogenen Quellen erschöpft sind. Bei corticosteroid-behandelten Tieren (Ratten) zeigt sich nämlich unter dem Zeichen eines verstärkten Eiweißabbaus eine erhöhte

Transaminase-Aktivität in der Leber. Nach GAVASTO und Mitarb. drückt sich darin die Aktivierung der Gluconeogenese aus.

Diese Auffassung wird auch durch die Untersuchungen von VEZAR unterstützt, die ergaben, daß die zur selektiven Resorption von Glucose und Fett und die zum Aufbau aktiver Phosphorsäure-Verbindungen notwendigen Phosphorylierungsvorgänge nur unter Mitwirkung der Rindenhormone erfolgen. Nach Adrenalektomie kommt es zur Resorptionshemmung, und der Phosphatase-Gehalt in den Zellen nimmt ab. HAYNES und BERTHET stellten eine durch ACTH erhöhte Phosphorylase-Aktivität fest, wodurch sich die Umwandlung von Glycogen in Glucose-1-Phosphat erhöht. Dieses geht in Glucose-6-Phosphat über und wird durch die gleichzeitig aktivierte Glucose-6-Phosphatase und nach weiterer Dehydrierung abgebaut. Dabei bildet sich TPNH, das die Vorgänge bei der Corticosteroid- und dann auch der ATP-Synthese fördernd beeinflußt.

Neben dem Rückgang der alkalischen Phosphatase und ihrer transportphosphorylierenden Wirkung, die auch beim Übertritt der Zucker aus dem Blut in die Gewebe wirkungsvoll in Erscheinung tritt, kommt es nach Adrenalektomie zur Abnahme der ATP. Das macht die Störungen im Muskelstoffwechsel weitgehend verständlich, die wir bei nnr-losen Tieren beobachten.

Ein wegen krankhafter Prozesse pathologisch verschobenes Albumin/Globulin-Verhältnis normalisiert sich unter dem ACTH/NNR-Einfluß wieder (BONGIOVANNI, FARNSWORTH, HEUCH). Das zeigt sich in einer verringerten Senkungsgeschwindigkeit des Blutes. Nur gelegentlich ergibt sich ein Abfallen der ß-Globuline (BERNFELD, FARNSWORTH) sowie ein verminderter Spiegel der γ-Globulin-Fibrinogen-Fraktion.

Auf den Mineral- und Wasserhaushalt zeigen ACTH und Rindenhormone eine unterschiedliche Wirkungsweise, die außerdem auch noch von der Dosierung und vom physiologischen Zustand des Organismus abhängig ist. Im Antagonismus zu den antidiuretischen Hormonen des HHL (Adiuretin) steigern die Corticosteroide, unter ihnen vorwiegend die Mineralocorticoide und das Aldosteron, die Diurese, bei der K-Ionen vermehrt ausgeschieden, Na-Ionen zurückbehalten werden. Es handelt sich dabei um secundäre Folgen des Elektrolytgehaltes des Blutes. Starke Wasser- und Salz-Verschiebungen bei NNR-Hormonmangel wirken als Reiz auf die Hypophyse und beeinflussen ihre Sekretion.

Eine stark vermehrte Zufuhr von ACTH führt zwar auch zu einer anhaltenden Kochsalz- und Wasser-Retention (DOBRINGER) im Blut und extracellulären Gewebe, hebt aber die diuretische Wirkung der Rindenhormone auf. Der Ionenaustausch durch die Zellmembranen wird gehemmt, K-Ionen wandern nicht mehr ein, Na- und Cl-Ionen können die Zellen nicht mehr verlassen. Vorübergehend kommt es zum Auftreten von Hochdruck und Oedemen, zur Abnahme des Haematokritwertes und zu vermindertem Harnvolumen. Mit Fortdauer der ACTH-Gaben bilden sich jedoch Na-Retention und ihre Folgeerscheinungen zurück.

Die charakteristischen Elektrolytverschiebungen nach ACTH und Adrenalektomie lassen sich so darstellen:

Erhöhung von Na, Cl und Wasser	Abnahme des Na, Zunahme des K	Extracellulär im Blutplasma,
Verminderung des K- und Phosphatgehaltes im Blut. Na- nimmt zu.	Abnahme des Na, Zunahme des K	Intracellulär in den Zellen.

Eine pathologisch verschobene intra- wie extracelluläre negative Kaliumbilanz (SPRAGUE) kann sich bei hoher Hormondosierung in psychischen Störungen und Veränderungen im EKG manifestieren, noch bevor ein blutchemischer Nachweis des Kalium-Mangels möglich ist. Die hypokaliämischen, zugleich hypochlorämischen Alkalosen, die denen des Morbus Cushing gleichen, werden begleitet von einer erhöhten Ausscheidung an Phosphaten. Der Phosphatspiegel im Blut und in den Zellen sinkt; extracellulär erhöhen sich Na-, Cl- und Wassergehalt.

Bei nnr-losen Tieren stellen Corticosteroide die physiologischen Verhältnisse im Mineralhaushalt wieder her. Sie unterscheiden sich in der Geschwindigkeit ihrer Wirkung insofern, als das Aldosteron gleich und intensiv angreift, die C_{11}-oxydierten Corticosteroide dagegen sich erst nach langer Verabreichung dazu entschließen.

Besondere Zusammenhänge bestehen zwischen dem KH- und dem Kaliumstoffwechsel. Bei gesteigertem KH-Stoffwechsel, wie er mit NNR-Hormonen ohne weiteres auszulösen ist, zeigen sich Veränderungen im Gehalt des Kaliums, indem es beim Glycogenabbau in Muskel und Leber frei wird, beim Glycogenaufbau in dessen Synthese eingeht.

Den Kaliumverschiebungen bei der Muskelkontraktion gegenüber verhält sich das Natrium entsprechend dem osmotischen Gleichgewicht umgekehrt. Die Energie zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung der Polarisation der Zellmembran gewinnt der Organismus über den Glucosestoffwechsel aus der ATP. Ist der Stoffwechsel bei einem Mangel an Rindenhormonen gestört, so ist die Erregbarkeit der Zellen herabgesetzt. Ein adrenalektomiertes Tier wird adynamisch, weil der Muskel die

Fähigkeit verloren hat, ein Membranpotential in ausreichendem Maße aufzubauen. Da sie die Abgabe nicht mehr der Zufuhr anzupassen vermag, scheidet die Niere außerdem vermehrt Na- und Cl-Ionen aus. Neben einer extracellulären Wasserabgabe und der Verminderung des gesamten Salzbestandes (Bluteindickung) gelangt infolge des hohen K-Gehalts in den Zellen Wasser vom extra- in den intracellulären Raum. Beim intakten Organismus verhindert das eine auf den verminderten Na-Gehalt abgestimmte Aldosteronausschüttung.

Im Fettstoffwechsel erhöhen Cortison und ACTH die Menge des Depotfettes (WINTER). Die durch Cortison ausgelöste Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt zu einer vermehrten Insulinausscheidung. Cortison bewirkt somit einen Hyperinsulinismus und damit eine Anreicherung des Depotfettes (WEINGES). Das zeigt sich im Tierversuch besonders an der Fettinfiltration der Leber, die von einer KH-reichen Diät bestimmt wird und darum bei eiweißreicher Nahrung nicht auftritt (LI, BAKER). Die Werte der Neutralfette bleiben gleich oder sinken geringfügig ab (THORN), das subcutane Fettgewebe und der Fettgehalt des Knochenmarks werden ebenfalls vermindert (BAKER, LI, INGLE). Es ist noch nicht entschieden, ob das eine Folge der Stoffwechselveränderungen im Organismus nach ACTH-Gaben ist, der bei gestörter KH-Verbrennung seine Energie aus dem gesteigerten Fettsäureabbau bezieht - hier geht es am leichtesten vor sich und es sprechen außerdem eine Lipämie, Cholesterinämie und Ketonurie für die Richtigkeit dieser Annahme -, oder ob besonders letzteres mit der Wirkung des ACTH auf das Knochenmark direkt zusammenhängt.

Nach Adrenalektomie ist die Fettresorption aus dem Dünndarm (VEZAR, McDOUGALL, BAVETTA, DEUEL jr.) wie

auch die Mobilisierung der Fettdepots erheblich herabgesetzt. In beiden Fällen ist eine von Corticosteroiden gesteuerte intermediäre Phosphatbildung unterbrochen.

Im Bereich des Blut- und lymphatischen Gewebes bewirken ACTH und Cortison im Knochenmark eine Zunahme der Lymphocyten und reiferen Granulocyten, ohne die eosinophilen Leucocyten zu beeinflussen. Im peripheren Blut vermindert sich die Zahl der Lymphocyten und die der eosinophilen Leucocyten: eine Beobachtung von HILIS, die THORN später zu einem Eosinophilentest für die Leistungsfähigkeit der NNR ausnutzte. Es steigt dagegen die Zahl der Erythrocyten, der Reticulocyten, der Thrombocyten (KOLLER), der neutrophilen Leucocyten und das Haemoglobin. Neben einer bisweilen beobachteten Atrophie des roten Knochenmarks mit secundärer Verfettung (BAKER) beruhen die zellulären Wirkungen des ACTH/Cortisons auf dem Zurückdrängen des lymphatischen Systems. Sie vermindern die eosinophilen Zellen im strömenden Blut, es zeigen sich Auflösungserscheinungen an den Lymphocyten, und Thymus und Lymphknoten involutieren. Das Ausmaß der Atrophie ist abhängig von der Wirksamkeit des zugeführten Hormons und kann als ein biologischer Test für dieses verwendet werden. - Schließlich werden noch die Reaktionsfähigkeit des Binde- und Stützgewebes und der Gefäße, sowie alle zellulären Vorgänge bei einer Entzündung durch Cortison herabgesetzt. Der Zellstoffwechsel wird gehemmt und die Wundheilung verzögert.

Die Rindenhormone, Synthese und Ausscheidung.

Einer Nebennierenexstirpation, der weder endogene noch exogen zugeführte Hormone zu Hilfe kommen, er-

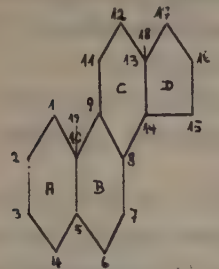
liegt jeder Organismus nach wenigen Tagen unter den Zeichen der zunehmenden Körperschwäche und des allgemeinen Verfalls. Das war schon seit den ersten Exstirpationsversuchen von BROWN-SEQUARD im Jahre 1856 bekannt. Erst um 1930 gelang es fast gleichzeitig mehreren Autoren zu zeigen (ROGOFF und STEWARD, HARTMANN u. Mitarb., SWINGLE und PFIFFNER), daß adrenalektomierte Hunde mit NNR-Extrakten, die mit Lipoidlösungsmitteln aus Rinder-Nebennieren gewonnen worden waren, am Leben erhalten werden können und daß auch keine Ausfallserscheinungen auftreten. Die Nebennierenrinde mußte also eine Drüse sein, die lebenswichtige Hormone produziert.

Chemische Untersuchungen der Extrakte begannen. Durch Anreicherung und Isolierung der biologisch wirksamen Stoffe wurden Konzentrate erhalten, aus denen sich 44 verschiedene kristalline Stoffe gewinnen ließen. Ihre chemische Konstitution und Konfiguration konnte aufgeklärt und weitgehend durch die Synthese bestätigt werden (KENDALL, WINTERSTEIN, REICHENSTEIN). Danach gehören sie alle der Gruppe der Steroide an und dürfen entsprechend ihrer Herkunft aus der NNR als Corticosteroide bezeichnet werden.

Nur sieben dieser Stoffe sind biologisch aktiv, d.h. sie können das Leben adrenalektomierter Tiere verlängern oder Ausfallserscheinungen beheben. 37 sind inaktiv. Schließlich konnten aus der NNR noch fünf weitere Stoffe isoliert werden, die die Steroidstruktur nicht besitzen.

Qualitative und quantitative Unterschiede grenzen die sieben aktiven Stoffe in ihren biologischen Funktionen voneinander ab. Sie alle leiten sich vom Kohlenwasserstoff: Pregnan her und besitzen darum als Grund-

struktur den Steran-Ring.



Ihr physiologisch-chemisches Unterscheidungsmerkmal liegt an den beiden Atomen C_{11} und C_{17}.

Es sind das:	C_{11}	C_{17}
1) 11-Desoxycorticosteron (Cortexon)	-H	-H
2) 17-Hydroxy-cortexon	-H	-OH
3) Aldosteron	-OH	-H
4) Corticosteron	-OH	-H
5) Hydrocortison (Cortisol)	-OH	-OH
6) 11-Dehydro-corticosteron	= O	-H
7) Cortison	=O	-OH

Die Steroide 3 bis 5 finden sich dabei als stärkste Konzentration im Blute. Nach ihrer biologischen Wirksamkeit werden die Stoffe, die den Mineralhaushalt beeinflussen, als Mineralocorticoide (1 bis 4), diejenigen, die auf den KH- und Eiweiß-Stoffwechsel bevorzugt wirken, als Glucocorticoide (5 bis 7) zusammengefaßt. Für die glucocorticoiden Eigenschaften ist besonders die zusätzliche Sauerstoffunktion einer Keto- bzw. einer β-ständigen Hydroxylgruppe an C_{11} wichtig, weniger die einer α-ständigen Hydroxylgruppe an C_{17}. Die mineralo-corticoiden Eigenschaften benötigen die Sauerstoffunktion an C_{11} und C_{17} nicht. Charakteristisch für alle sieben wirksamen Stoffe sind:

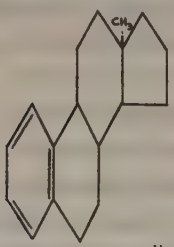
1) die Δ^4-ungesättigte 3-Ketongruppierung im Ring A,
2) die an C_{17} in β-Stellung angeordnete α-Ketol-Seitenkette.

Beim Menschen bestehen 74 - 85 % der im adrenalvenösen Blut bestimmten Δ^4-3-Ketosteroide aus Corticosteron

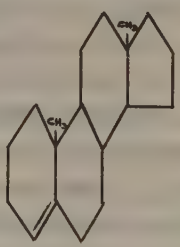
und Hydrocortison (BUSH). Sie werden von der NNR - auch nach ACTH-Gaben - hauptsächlich sezerniert. In bedeutend geringerer Konzentration werden 11-Dehydro-corticosteron, 11-Desoxy-corticosteron (Cortexon) und Cortison im Blut der Nebennieren gefunden.

Die Ausscheidungsprodukte dieser Stoffe im Harn sind die Corticoide. Sie sind zum Teil Umwandlungsprodukte der biologisch wirksamen Corticosteroide, und erscheinen in Form der Glucuronide als wasserlösliche Konjugate. Dabei geschehen an den ursprünglichen Substanzen vor allem zwei Veränderungen:

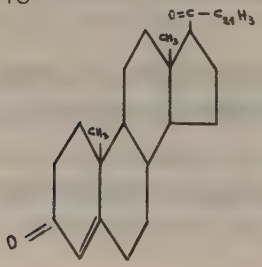
1) Reduktion der Δ^4-3=Ketongruppierung (OH-Gruppe an C_3),
2) Oxydativer Abbau der Seitenkette an C_{17} unter Bildung von C_{19}-Steroiden (Testosteron). An C_{17} entsteht eine Ketogruppe. Die C_{19}-Steroide kann der Organismus jetzt weiter abbauen oder entgiften durch Koppelung an Glucuronsäure. In unveränderter Form werden Corticosteroide in einer Menge von 5 bis 8 mg pro Tag, in erster Linie als Hydrocortison und Cortison, ausgeschieden.



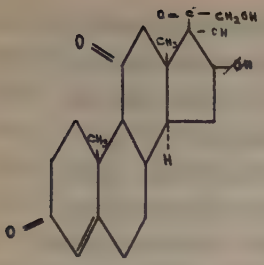
C_{18}-Steroide; Östrogene.



C_{19}-Steroide; Androgene.



C_{21}-Steroide; Progesteron.



Cortison,
Δ^4-Pregnen-17α, 21-diol-3,11,20-trion

Alle biologisch aktiven Hormone der NNR sind Derivate des Δ^4-Pregnen-21-ol-3, 20-dion. Sie werden als Corticosteroide zusammengefaßt. Im Harn geben uns ihre Ausscheidungsprodukte Aufschluß über die sekretorische Leistung der Nebennierenrinde. Die 17-Ketosteroide, die primär nicht im Organismus gebildet werden, sondern erst durch Inaktivierung der Corticosteroide entstehen, sind bei der Frau zu 100 % Abkömmlinge der Rindenhormone; beim Mann stellen sie zum Teil Abbauprodukte der Sexualhormone dar.(KOKOTT). Die Glucocorticoide werden als Ketosteroide wie auch als freie Corticoide ausgeschieden. Entsprechend der Substitutions-Dosis bei nnr-losen Patienten, wird ihre tägliche Produktion auf 40-60 mg geschätzt (THORN). Im Harn dagegen lassen sich maximal nur 15-25 mg beim Gesunden nachweisen. Diese Discrepanz zwischen Produktion und Ausscheidung der Rindenhormone wird von LEHNARTZ damit erklärt, daß nach dem Abbau im Organismus ein großer Teil der Harnmetabolite nicht mehr die Struktur eines Steroids besitzt. Es sind Veränderungen am Steranringsystem eingetreten.

Die Entstehung der Corticosteroide ist eng verknüpft mit der Synthese aller Steroidhormone und Steroide (Sterine, Gallensäuren). Das tetracyclische Grundgerüst der Steroide kann der Organismus aus Acetatresten selbst synthetisieren, wie es BLOCK mit Hilfe der

Isotopentechnik nachgewiesen hat. Es kommt zuerst zur Rückkondensation zweier aktiver Acetatreste (Acetylderivate des Co-Enzyms A), wie sie aus KH und Fettsäuren beim Abbau im Zitronensäure- bzw. Fettsäurecyclus entstehen. Durch Anlagerung eines dritten Acetatrestes entsteht eine Dicarbonsäure, die Hydroxy-Methyl-Glutarsäure. Nach Decarboxylierung zur Hydroxyisovaleriansäure entsteht durch Abspaltung von Wasser die Dimethylacrylsäure. Sie erinnert in ihrer Struktur an das Isoprenmolekül. Aus der Verknüpfung von 6 Dimethylacrylsäureresten entwickelt sich jetzt ein Triterpen-Kohlenwasserstoff, das Squalen. Nach oxydativer Cyclierung mit Hilfe von molekularem Sauerstoff ergibt sich aus der Kette des Squalens das Lanosterin, das durch oxydative Decarboxylierung ($-3CO_2$) in Cholesterin übergeführt wird. Durch Verkürzung der Seitenkette gelingt es dem Organismus, das Cholesterin (27-C-Atome) unter Erhaltung des Steranringes zu den wirksamen Pregnanderivaten (21-C-Atome) abzubauen.

Es wurde noch ein anderer Weg gefunden, auf dem Enzymsysteme der Leber das Squalen in ein Steringemisch umwandeln konnten, in dem Lanosterin und Cholesterin vorwiegen.

Die weiteren Umwandlungen der Corticosteroide in die biologisch aktiven Rindenhormone haben HECHTER und PINCUS erforscht. Sie stellten sie mit Hilfe der Perfusionsmethode an intakten Nebennieren dar. Isolierte Nebennieren werden dabei mit einem Blut durchströmt, dem die Steroide beigegeben sind. Δ^5-Pregnen- 3ß-ol 20-on und Progesteron werden hierin als Schlüsselsubstanzen der C_{21}-Gruppe angesehen.

Nach Isolierung der gewonnenen Reaktionsprodukte ergibt sich, daß die Nebenniere am Progesteron und seinen

Abkömmlingen zahlreiche Umwandlungen durchzuführen vermag, die Bedingung für die biologische Wirksamkeit der Hormone sind. So führt die Dehydrierung der 3β- Hydroxy-Δ^5-Gruppierung zur Δ^4-3- Keto-Gruppe. Durch die Reduktion des Δ^4-3-Ketonsystems entstehen die 3- Keto= und die 3β-Hydroxy= allo- Pregnanderivate, die wir als Kopplungsprodukte an entgiftenden Säuren zuletzt im Harn wiederfinden. Dabei hat sich gezeigt, daß alle für die biologischen Wirkungen entscheidenden Hydroxylierungen (Reduktion) bei Stoffen mit einer Δ^4-3- Ketogruppierung am besten verlaufen. Es stellt die 11β = ebenso wie die 17α= und die 21= Hydroxylierung (in dieser Reihenfolge) eine energieliefernde Reaktion dar, die durch ATP und Dehydro-Ascorbinsäure aktiviert wird.

Als Hauptprodukte wurden aus Progesteron durch zahlreiche zellfreie Präparate von Schweine-Nebennierenrinden das 11- Desoxy-hydrocortison und das 17α-Hydroxy-progesteron erhalten. Als Nebenprodukte konnten das 16α-Hydroxy-progesteron, Corticosteron, Hydrocortison, 11- Dehydro-corticosteron, Desoxy-corticosteron, Androsteron, Cortison, 11β-Hydroxy-progesteron, 11- Keto-progesteron und schließlich Aldosteron gewonnen werden. Nach ihrer Hydroxylierung, die selbst einen aktiven Vorgang darstellt, ergeben sich Derivate ohne biologische Aktivität, die im Harn ausgeschieden werden.

Wir haben den Absatz über die Rindenhormone nur sehr kurz und gedrängt geschildert. Er wird für das Ziel unserer Arbeit nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein, da es uns mehr auf das Ganze der Hormone als auf deren einzelne Besonderheiten ankommen wird. Die kurze Darstellung sollte nicht erschöpfend sein, sondern nur darauf hinweisen, worum es eigentlich geht.

Theoretischer Teil:

Die Milz.

Anatomie und Entwicklung

Wie der Lymphknoten in die Lymphbahn ist die Milz in besonderer Weise in den Blutstrom eingeschaltet. Größe, Gewicht und die normalerweise weiche Konsistenz sind je nach dem Alter des Menschen und dem Blutgehalt des Organs Schwankungen unterworfen (von 50 g im Alter bis zu 4000 g bei krankhafter Hyperplasie). Die Milz liegt intraperitoneal im linken Oberbauch und steht in enger Berührung mit Magen, Nieren, dem Schwanz des Pankreas und der Flexura coli lienalis. Aus der Entwicklung im Mesogastrium dorsale sind ihre Verbindungen zum Magen (pars gastrolienalis) und zum Zwerchfell (plica phrenicolienalis) zu verstehen. Die Plica phrenicocolica bildet den Boden der Milznische.

Die Innervation der Milz wird vom Vagus und Sympathicus bestritten, deren Fasern sich zum Plexus lienalis verdichten. Im Innern der Milz decken sich die Abschnitte der Nervenversorgung mit denen der Blutversorgung nach dem Muster einer funktionellen Segmentierung. Es kommen viscerosensible, visceromotorische und vasomotorische Fasern vor, denen übergeordnet im 1. - 4. Halssegment vegetative Zentren vermutet werden.

Histologisch läßt sich in der Milz ein grobes von einem feinen Gerüstwerk unterscheiden. Kapsel und Trabekel bilden das grobe Gerüst und bestehen aus collagenen und elastischen Fasern und wenigen Zügen glatter Muskulatur. Sie stellen den motorischen Apparat der Milz dar, der besonders ausgeprägt bei den Speichermilzen von Hund, Katze und Pferd angetroffen wird, die er auch zu kontrahieren vermag.

Zwischen Trabekel und Kapsel breitet sich als feines Gerüst ein Netzwerk reticulären Bindegewebes aus, dessen Maschen mit Lymphocyten bzw. Erythrocyten angefüllt sind. Über Silberfibrillen, die es stützen, ist das Reticulum mit den kollagenen Fasern der Milzbalken verbunden.

In beiden Gerüsten verzweigt sich ein kompliziertes Gefäßsystem, das aus der A. lienalis gespeist wird. Größere Aeste verlaufen in den Balken, feinere breiten sich im Reticulum und in den Knötchen und Strängen des lymphatischen Apparates aus. Von dort sammelt sich das Blut, nachdem es frei in das Netzwerk des Reticulums ausgeströmt war, in den zu Sinus erweiterten Kapillaren der venösen Strombahn. Sie stellen Filter dar, die aus dünnen collagenen Membranen und einer Auflage von endothelartigen Zellen bestehen. Reticulinfasern (Silberfibrillen) öffnen und schließen Poren in den Membranen und lassen nach Bedarf Plasma und Blutkörperchen aus ihnen austreten. Das Blut verläßt über Pulpa- und Balkenvenen die Milz und erreicht die V. lienalis, die zum Ursprungsgebiet des Pfordadersystems gehört.

Als rote Milzpulpa werden die infolge ihres Erythrocytengehaltes rot gefärbten Sinus mit dem sie umgebenden Reticulum bezeichnet; unter weißer Pulpa versteht man die Summe des lymphatischen Gewebes, das als Lymphscheiden die kleinen Arterien umgibt und sich an bestimmten Stellen zu hellen Reaktionszentren, den Milzknötchen, verdichtet. Sie sind die charakteristischen Zeichen einer Stoffwechselmilz. Als Keimzentren übernehmen sie die Bildung von Lymphocyten, als Reaktionszentren die Phagocytose und die Produktion von Abwehrstoffen.

Die Aufgaben

Bei den Säugetieren hat sich die Milz in zwei Richtungen hin spezialisiert, so daß wir heute die Stoffwechsel- von der Speichermilz unterscheiden können (v. HERRATH). Beim Menschen vertritt die Milz vorwiegend Aufgaben im Stoffwechsel, in der Abwehr und solche in bezug auf das Blutbild (histologisch: Sinusmilz); bei Hunden, Katzen und Pferden entspricht ihr Bau eher dem eines Zirkulationsorgans (histologisch: Trabekelmilz).

Als älteste Aufgabe beim Menschen kommt der Milz die Blutbildung im Embryonalleben zu. Unter pathologischen Bedingungen kann sie sie infolge einer an das Mesenchym gebundenen Dysfunktion später wieder übernehmen. Als Lymphocyten-, in geringerem Maße auch als Granulocyten-, Monocyten- und Plasmazellen-bildendes Organ, behält sie während des ganzen Lebens ihre Bedeutung. Körpereigene wie körperfremde Proteine vermag sie mit Hilfe der reticulo-endothelialen Gewebsbestandteile zu verarbeiten, und sie wirkt mit an der Reifung der Lipoid-Membran der roten Blutkörperchen. Als Blutspeicher besitzt die Milz beim Menschen nur eine untergeordnete Bedeutung. Die ihr lange Zeit zugesprochene Funktion im Blutabbau ließ sich schließlich nicht mehr aufrechterhalten, da die Lebensdauer der Erythrocyten durch Entfernen einer gesunden Milz nicht beeinflußt wurde (SCHLEGEL, BÖTTNER). Abnorm gestaltete oder überalterte Erythrocyten werden allerdings in ihr aufgehalten, zerstört und phagocytiert. Eine vorübergehende Steigerung der Blutbildung im Knochenmark nach Splenektomie ist eine Folge der nach dem Eingriff bzw. den Blutverlusten rascher ausgeschwemmten Reticulocyten. Sie kehren nach wenigen Tagen, selten erst nach Wochen,

zu ihren Ausgangswerten zurück (ROESE, KAMERLING) und zeigen bei Nachuntersuchungen meist wieder normale Werte.

Es bestehen kaum noch Zweifel darüber, daß die Milz humoral wirksame Stoffe an das Blut vermittelt, die hormonähnlich in vegetativ-nervöse Funktionszusammenhänge des Organismus eingreifen. Leider wurden sie jedoch für echte Hormone nie spezifisch genug in ihren Wirkungen gefunden. Es gelang nicht, auch nur eines der postulierten Milzhormone rein darzustellen und mit ihm spezifische Reaktionen nachzuahmen. Ungereinigte Extrakte ohne einheitliche Wirkung berechtigen zu keinem Hormonanspruch und gelten nicht als Beweis für die Milz als einer Drüse mit innerer Sekretion. Schließlich ist die Milz auch, wie es alle uns sonst bekannten innersekretorischen Drüsen sind, kein absolut lebenswichtiges Organ. Eine Splenektomie nach traumatischer Verletzung des Organs oder aus einer haemolytischen Indikation heraus, übersteht der Organismus ohne wesentliche Störungen.

Da sich die Milz verschiedener Tiere von der des Menschen in Bau und Größe sehr unterscheidet, widersprechen sich oft die Ergebnisse experimenteller Arbeiten. Sie dürfen darum nicht so sehr aufeinander bezogen, als einzeln betrachtet werden.

Beim Menschen wurden bisher nur an der erkrankten Milz eindeutige und entscheidende Funktionen beobachtet. Aus ihnen darf nicht fraglos auf die Bedeutung der gesunden Milz geschlossen werden. Untersuchungen bei Milzexstirpation waren von vornherein durch die Plastizität des R E S erschwert, durch die der Milzausfall symptomlos wettgemacht werden konnte.

Erschwerende Umstände bei der Erforschung der Milz als inkretorisch tätiges Organ kommen hinzu: da auch ihre spezifischen Zellen nur ein Teil des R E S sind und ihr Verlust kompensatorisch ausgeglichen werden kann, da Nebenmilzen vorkommen können, da in geringem Umfang die Milz immer auch Blutdepot ist und da Magen und Milz teilweise eine gemeinsame Zirkulation besitzen, die eine Splenektomie beeinflussen kann. Über die unspezifischen Reaktionen eines Gewebstraumas (Operation) verfügt zuletzt in gleicher Weise jeder Organextrakt, wenn er im Experiment verabreicht wird. Eine spezifische Wirkung müßte immer überdeckt bleiben.

Zur Hyposplenie:

Wesentliche Argumente für eine Inkretdrüsennatur der Milz sind die spezifischen Wirkungen der Splenektomie auf das Knochenmark, bzw. das sich auf die Erythropoese auswirkende Fehlen eines humoralen Wirkstoffes.

Bei gestörtem Entkernungsmechanismus der Normoblasten treten in den roten Blutkörperchen kleine Chromatinbröckel in Form der Jollykörper auf (HIRSCHFELD, WEINERT). Sie zeigen sich regelmäßig sehr schnell im Blutbild splenektomierter Patienten und auch bei Milzatrophien. Die Milz scheint in diesen Vorgang so einzugreifen, daß bei ihrem Ausfall der hemmende und regelnde Einfluß auf die Normoblastenreifung, der offensichtlich auf inkretorischem Wege erfolgt, nicht da ist.

Einen entsprechenden hormonähnlichen Faktor konnte FLAUM durch humorale Verbindung zweier Tiere im Parabioseversuch nachweisen, nicht jedoch isolieren. Wird in dem Versuch nur einem der Tiere die Milz entfernt, reicht die humorale Verbindung aus, den Entkernungs-

mechanismus der Normoblasten auch bei diesem Tier zu regeln. Das spezifische Hormon dafür erhält es aus der Milz des Partners. Entfernt man jetzt auch ihm die Milz, treten bald nach dem Eingriff in den Erythrocyten beider Tiere die Jolly-Körperchen auf. Ein Wiederverschwinden bei splenektomierten Tieren konnte nur in Fällen beobachtet werden, in denen eine zurückgebliebene Nebenmilz nach kompensatorischer Hypertrophie die Milzfunktion voll übernahm.

Gelegentlich wurden auch kernhaltige Erythrocyten (Normoblasten) im peripheren Blut angetroffen.

Eine weitere Veränderung im roten Blutbild nach Milzexstirpation ist die erhöhte Zahl der Erythrocyten, die Einschlüsse ungebundenen Eisens enthalten (BILGER, McFADZEAN, DAVIS). In diesen Siderocyten genannten Zellen hat der Einbau des Eisens in das Hämoglobin-Molekül noch nicht stattgefunden. Physiologisch kommen sie im Knochenmark vor, aus dem sie nach Splenektomie vermehrt ausgeschwemmt werden.

Das Auftreten von Target-Zellen beruht ebenfalls auf einer Störung der Hb-Synthese nach Splenektomie (SINGER, MILLER, DAMESHEK). Es sind flache, hämoglobinarme Zellen mit erhöhter osmotischer Resistenz.

Alle diese Befunde an den roten Blutkörperchen lassen in der gesunden Milz auf einen humoralen Faktor schließen, der dem Splenektomierten fehlt und der notwendig ist für die normale Ausreifung der Erythrocyten. Zugleich verhindert er ihre vorzeitige Ausschwemmung aus dem Knochenmark. Da die Zahl der Reticulocyten nach Milzexstirpation nie wesentlich und nur vorübergehend verändert ist, kann es sich nicht um eine einfache Störung des Ausschüttungsmechanismus handeln. CROSBY spricht in diesem Zusammenhang von einer

"pitting function" der Milz, in der sie aus den Erythrocyten Einschlüsse wie Siderin- oder Jolly-Körperchen entfernt, ohne dabei die Blutkörperchen selbst zu schädigen.

Für die Erythropoese nehmen einige Autoren noch einen übergeordneten Steuerungsmechanismus an. Auch NAEGELI war der Ansicht, daß die Erythropoese hormonell gesteuert werde und die bekannten Hormone des Körpers sie im Zusammenspiel lenkten. Das erwies sich sehr bald als unwahrscheinlich, da weder intensiv fördernde noch hemmende Hormone auf die Blutbildung gefunden wurden. Nach RUHENSTROHT-BAUER wird sie durch ein spezifisch hormonelles Prinzip gesteuert, das allgemein im R E S , besonders aber dem der Milz erzeugt wird. Ausgangspunkt der Produktion dieses erythropoetischen Hormons ist eine Veränderung der Versorgung des Organismus mit Sauerstoff. Sein Mangel stimuliert über zentral-vegetative Zwischenglieder die reticulo-endothelialen Gewebe.

Hier ist noch das Hypoxielienin von REIN zu erwähnen, ein humoral wirksamer eisenhaltiger Stoff, der ebenfalls bei Sauerstoffmangel in der Milz gebildet wird. Seine Wirkung besitzt es in der Drosselung der Darmgefäße. Das Stromgebiet der A.hepatica wird entsprechend vermehrt durchblutet, was innerhalb des oxydativen Stoffwechsels dem Herzmuskel zugute kommt. - Von BEICKERT und PUTZLAR wurden jedoch Versuche veröffentlicht, die diese Annahme entschieden widerlegten.

An der Regulierung der zirkulierenden Blutmenge beteiligt sich ein Milzhormon höchstens bei den Tieren mit sog. Gefäßmilzen (Pferd, Hund, Katze). Beim Menschen kommt der Milz wegen ihres kleinen Fassungsvermögens und des motorisch schwachen Apparates von vorn-

herein keine Kreislaufaufgabe zu.

Geringgradig gestörte Unterschiede in der Blutkörperchenregeneration nach Splenektomie führt ROHR auf den plötzlichen Ausfall des lymphatischen Gewebsanteils der Milz zurück, der erst nach Monaten durch die Plastizität des verbliebenen lymphatischen Systems ausgeglichen werden kann. Inzwischen ist das Knochenmark vorübergehend "entfesselt".

Die Zahl der Granulo- und Lymphocyten soll ebenfalls durch einen noch hypothetischen Milzfaktor beeinflußt werden, nach dessen Ausfall bei Splenektomie es zu einer Aktivierung der leucopoetischen Markfunktion kommt. Besonders über das Verhalten der Bluteosinophilen nach Milzentfernung wurden viele Beobachtungen veröffentlicht, die sich mehr widersprachen, als sie sich ergänzten.

Zusammengefaßt berichtet die Mehrzahl der Angaben von einer schließlich geringfügigen Eosinophilie. Zu dieser Ansicht kam SCHWARZ schon im Jahre 1914 auf Grund einer umfassenden Literaturzusammenstellung. Er wies damals bereits auf eine gleichzeitig beobachtete generalisierte Lymphdrüsenschwellung mit Lymphocytose hin und konnte zeigen, daß eine Splenektomie zu einer weitgehenden Störung des funktionellen Gleichgewichts innerhalb des haematopoetischen Systems führt. An dieser Auffassung hat sich im Grunde nichts geändert.

Als pars pro toto stehen hier folgende Untersuchungsreihen:

1. PONTINI fand bei 19 Splenektomierten eine leichte Vermehrung der Thrombocyten und der Monocyten und nur in einigen Fällen eine Eosinophilie;

2. INGVAR und RAYNER beobachteten bei 18 Splenektomierten nur in 4 Fällen leichte Leucocytose und Monocytose;
3. BREU, REIMER und SCHNEIDER berichteten bei 18 Splenektomierten von einer geringen Leucocytose und absoluter Lymphocytose. Im Knochenmark tauchten lymphoide Reticulumzellen auf.

Zur Hypersplenie:

Von der Cytopenie des peripheren Blutes ausgehend, wie wir sie bei Milzhyperplasie häufig antreffen, nahmen BOCK und FRENZEL ein die Zellreifung im Knochenmark hemmendes Hormon an. Weder aus der gesunden noch aus der kranken Milz konnte es jedoch dargestellt und damit bewiesen werden.

Der Theorie der "splenogenen Markhemmung" liegt ein hormonartiger Stoff zugrunde, der, bevor er das Knochenmark erreicht, einer Kontrolle der Leber unterliegt, in der er aufgefangen und inaktiviert wird. Infolge einer Überproduktion bei Erkrankungen mit Milzvergrößerung (ISAAK) oder unter Umgehung der Leber bei Pfordaderstauung (experimentell durch Unterbindung der Milzvene) gelangt der Wirkstoff über Collaterale in den großen Kreislauf und erreicht das für ihn spezifische Organ. Er wird zum Hemmstoff, der die Erythro-, Leuco- und Thrombocyten im hyperplastischen Knochenmark auf einer bestimmten Reifungsstufe fixiert (SCHLIEPHAKE, FRANKE) und im peripheren Blut eine Anaemie, Leucopenie und Thrombopenie verursacht (BOCK, FRENZEL). Jedoch kamen Bedenken: Wenn auch die Überlebenszeit der Erythrocyten beim Kaninchen nach Unterbindung der Milzvene von 65 - 70 auf 15 - 20 Tage abfällt, ist das noch kein klarer Beweis für die Existenz eines spez. Milzhormons. Neben einer Beeinflussung der Zirkulation in Leber und Magen ist

auch eine gesteigerte Haemolyse in der gestauten Milz denkbar. Der Untergang der einzelnen Blutelemente wirkt indirekt auf das Mark zurück, so daß sich hinter der knochenmarkhemmenden Substanz ein Blutzerfallsprodukt verbergen kann. Nach den Untersuchungen von v.EULER, BAGG und FISCHER ist es ein dem Nor-Adrenalin nahestehender Stoff.

Auch WISEMAN, DOAN, MOORE und BIERBAUM glauben nicht an eine hormonale Markhemmung bei splenogener Neutropenie. Sie neigen zu der Ansicht, daß bei splenischen Granulo- und Pancytopenien eine vermehrte Zerstörung der Granulocyten in der Milz die Ursache ist.

Für die Annahme eines zügelnden Milzhormons auf die Myelopoese sprechen dann jedoch Versuche, in denen bei experimenteller portaler Hypertension das Milzvenenblut aus dem Leberdurchfluß abgeleitet wurde, ohne daß eine Stauung in der Milz entstand. MATHÉ, BERNARD und AUVERT stellten dazu eine Anastomose zwischen Milz- und Nierenvene her, McPHERSON und INNES verbanden die V. Portae direkt mit der V. Cava. In beiden Fällen wurde die bestehende periphere Cytopenie nicht korrigiert, obwohl die Milzstauung verschwand. Ihr kommt also nur sekundäre Bedeutung zu; primär ist die Funktionsstörung der Leber.

So wird die splenogene Markhemmung bei portaler Hypertension (mit oder ohne Milztumor) in gleicher Weise für die Störung der Erythropoese wie für die Leuco- und Thrombopenie verantwortlich gemacht. Neben der noch wenig diskutierten Vorstellung eines Reifungsstoffes, der im Blut zirkuliert und dessen excessive Zerstörung durch die Milz einen Hyperplenismus hervorruft, darf diese Ansicht von einer das Knochenmark hemmenden Substanz als die wahrscheinlichste gelten.

Andere Vorgänge geschehen im Verlauf des haemolytischen Icterus, bei dem nach Entfernung des Milztumors die gesteigerte Erythropoese erheblich herabgesetzt wird. Sie war nur reaktiv durch den vermehrten Untergang der pathologisch veränderten Erythrocyten in den Maschen der Milzsinus erhöht. Von nun an passieren die sog. Kugelzellen ungehindert die Blutbahn und erfüllen ihre Funktion wie gesunde Erythrocyten, an deren Zerstörung die Milz normalerweise nicht beteiligt ist.

Es wurden außerdem bei pathologisch gesteigerter Erythrocytolyse und Leucocytolyse in der Milz immunologisch entstandene Haemolysine und Agglutinine gefunden. Dem starken peripheren Zerfall konnte das Knochenmark mit der Neubildung nicht folgen, so daß es zur aplastischen Anaemie kam. HEILMEYER nimmt an, daß es hier zu einer allergischen Markreaktion gegen die in der Milz gebildeten Antikörper komme, die nicht immer im Blut zirkulieren, dann aber vor allem im Knochenmark zellständig sind und dort Schaden anrichten.

Andere Untersuchungen, in denen mit Hilfe experimenteller Eingriffe an der Milz und mit Milzextrakten die Blutbildung beeinflußt und periphere Zytopenien verursacht wurden, brachten keine neuen Einsichten in das Rätsel um ein Milzhormon. Es genügt, die Resultate hier zusammenzufassen:

DOWNES und EDDY berichteten von einer Verminderung der roten Blutkörperchen durch Milzextrakte beim Menschen. MOOLTEN wies in seinen Extrakten aus der Milz zwei Prinzipien nach, deren eines die Bildung und Ausschwemmung der Blutplättchen aufrecht erhielt, deren anderes ihre Höhe im peripheren Blut regulierte.

Einige Autoren isolierten bei Personen mit Hypersplenismus wässrige Milzextrakte, die bei gesunden Tieren die Plättchenzahl verminderten und eine Erythro- und Leucopenie hervorriefen. Gleichzeitig war eine Reifungshemmung und Markhypoplasie damit verbunden.

Nach experimentellen Splenopathien, wie einer Tbc der Milz (DOON, SABIN) oder einer Cirrhose (HUEPER) durch Injektion verschiedener Polymeren, verminderten sich deutlich die Erythrocyten, Leuco- und Thrombocyten. Splenektomierte Tiere zeigten diese Veränderungen im Blutbild nicht in dem Ausmaß, wenn ihnen anderswo eine Tbc zugefügt oder Methylcellulose injeziert wurde. Ebenfalls zu einer Anaemie und Neutropenie mit Lymphocytose, kombiniert mit einer Reifungs- und Ausschwemmungshemmung, kam es, wenn durch Verabreichung von Zellextrakten (AVEZZU), splenotoxischem Serum (WOLTERMANN) oder Oestrogeninjektion in die Milz experimentell Splenomegalien hervorgerufen wurden.

Damit ist die einzige wirklich gesicherte und spezifische Milzfunktion in der Beeinflussung der Erythropoese mit allen ihren Bedenken dargestellt. Schon nicht mehr zu den streng organgebundenen Funktionen zählten bereits die Produktion der Lymphocyten und die Anti- und Immunkörperbildung. Schließlich kann auch die Phagocytose körperfremder Stoffe von anderen Teilen des R E S gleichzeitig ausgeübt bzw. nach Milzexstirpation von ihnen übernommen werden.

Andere Substanzen aus der Milz

In Parabioseversuchen sowie durch Splenektomie und Injektion von Milzhomogenaten wurden andere Substanzen aus dem R E S der Milz nachgewiesen, deren Über-

tragung analog den "Bluthormonen" auf humoralem Wege erfolgt. Als Schutzstoffe sind sie gegen das Angehen und Wachstum von Tiertumoren (BRÜDA, PFEIFFER), gegen die tödlichen Folgen einer massiven Röntgen-Bestrahlung sowie gegen das Erkranken von Ratten an Bartonellenanaemie (LAUDA) gerichtet. Splenektomierte Ratten zeigten stets eine größere Anfälligkeit gegen übertragbare Tumoren und gegen die Anaemie. Auch EISELSBERG berichtete von einem rascheren Carcinomwachstum nach Milzentfernung. Da, wie wir schon sahen, das R E S nicht als innersekretorische Drüse bezeichnet werden darf, ist es wahrscheinlicher, daß eine splenogene Geschwulstimmunität weniger auf einer Hormonwirkung, als auf immunisatorischen Vorgängen vor allem im Milzreticulum beruht. Wie selten übrigens metastasieren maligne Geschwülste in die Milz!

Beziehungen zum endokrinen System

Noch wenig geklärt sind die "hormonellen" Beziehungen der Milz zum endokrinen System, wenn man auch aus dem Kranheitsbild des splenogenen Infantilismus wegen seiner häufigen Verbindung mit fibrösen Milztumoren auf eine Korrelation zum HVL geschlossen hat. Die Ansicht ist naheliegend, da nach Splenektomie die genitale Insuffizienz stets schwindet. Offenbar wird mit diesem Eingriff die milzbedingte Noxe eliminiert. Zur Deutung dieses Vorgangs nimmt THEODORI einen hemmenden Einfluß der Milz auf den HVL an, der bei fibröser Milzvergrößerung pathologisch gesteigert ist und die Entwicklungshemmung hervorruft.

Auf eine andere Beziehung der Milz zur Hypophyse wiesen schon 1937 SAUERBRUCH und KNAKE hin, als sie im Harn splenektomierter Tiere eine vermehrte Prolanausscheidung nachweisen konnten. Sie erklärten ihre Beobachtungen als Ausfall der splenogenen Bremswir-

kung auf den Vorderlappen. Schon bald jedoch widerlegten ausgedehnte Untersuchungen von WINTER die Vorstellung einer derartigen Enthemmung oder Hemmung der Hypophyse durch die Milz. Weder nach Milzexstirpation noch nach Zufuhr ihrer Extrakte konnte er Veränderungen am Genitalapparat der weiblichen Ratte und Maus feststellen.

Auch FASS kommt in seinen Arbeiten zu keinen bestätigenden Ergebnissen.

Bei der Untersuchung der corticotropen Partialfunktion der Hypophyse nach Milzexstirpation konnte er keine anhaltende Erhöhung der 17-Ketosteroide im Urin feststellen. Vorübergehend nur erhöhten sie sich infolge der postoperativen Alarmreaktion, der auch die reversiblen histologischen Veränderungen an der NNR qualitativ und zeitlich entsprachen. Quantitative Abweichungen resultierten aus dem unterschiedlichen Ausmaß des Op-Traumas der lediglich laparotomierten Kontrolltiere und durften nicht als Zeichen einer Enthemmung der Hypophyse nach Wegfall der Milz angenommen werden.

Experimente mit dem Milzextrakt Prosplen erlaubten gleichfalls wegen ihrer unterschiedlichen Resultate nicht, von einer Beeinflussung des corticotropen Sektors der Hypophyse durch eine aktive Milzhormonwirkung zu sprechen. Es bleibt unsicher, ob die Ergebnisse auf einem spez. in der Milz gebildeten Stoff beruhten, oder ob sie durch unspezifische Substanzen im Milzextrakt hervorgerufen wurden. So ergaben kleine Dosen täglich zugeführten Extraktes einen Abfall der 17-Ketosteroide im Urin, während höhere Dosen als Ausdruck einer Alarmreaktion zu einem Anstieg führten. Dementsprechend wiesen die histologischen Befunde auf eine progressive Transformation der Zona fasciculata

hin und somit auf ein Einwirken des Extraktes auf die corticotrope Funktion der Hypophyse. Die Nebennieren der mit Milzextrakt behandelten Tiere besaßen ein Mehrgewicht bis zu 80 % gegenüber den Nebennieren der Kontrolltiere, wobei die Hypertrophie im wesentlichen durch die vermehrten Zellkerne in der Zona fasciculata und der Zunahme ihrer Volumina und Durchmesser zustande kam. Schließlich weist jedoch die gleichzeitig beobachtete herabgesetzte Durchblutung der Milz und ihr vermindertes Gewicht bei den Prosplentieren abgesehen von der Alarmreaktion auf andere funktionelle Zusammenhänge mit dem Hy/NNR-System hin.

Es ist bekannt, daß jede verminderte Cortisonausschüttung bei einer pathologisch veränderten NNR-Funktion (z.B. M. Addison) eine Hyperplasie der lymphatischen Gewebe nach sich zieht. Diese ist reversibel auf exogene Zufuhr von Glucocorticoiden. Werden bereits primär im Organismus die Rindenhormone vermehrt synthetisiert, zeigen Thymus und Lymphknoten eine vorzeitige accidentelle Involution ihrer Gewebe.

Auf Grund jenes depressorischen Effektes von ACTH und Cortison auf alle lymphoreticulären Gewebe, besonders Thymus und Lymphknoten, untersuchten KIEF, KNOTH und SCHÜRMEYER jetzt die feineren Umbauvorgänge des Milzgewebes nach Gaben von Cortison und Desoxycorticosteron (DOCA) bei beidseits adrenalektomierten Ratten.

Hohe Dosen Cortison führten dabei zu einem Kleinerwerden der Milz, das charakterisiert war durch einen Lymphocytenschwund und regressive Zellveränderungen am reticulären Gewebe. Als Ausdruck des herabgesetzten Zellstoffwechsels kam es primär zu einer

Lymphocytenzerstörung, sekundär wurde durch eine Mitose- und Reifungshemmung die Lymphocytenbildung bevorzugt an den Sinus behindert. Seine Endothelien zeigten gesteigerte Speicherung eines eisenhaltigen Pigments.

Hohe Dosen DOCA führten zu einem Größerwerden der Milz durch Proliferation des reticulären Gewebes. Antagonistisch zum Cortisoneffekt regten sie die Sinuslymphocytopoese zu einer starken Hyperplasie an und hemmten sie elektiv in den Follikeln. Im ganzen kam es dennoch weitgehend zu einem Lymphocytenschwund, worauf früher schon SPAIN, HOBER, MOLOMUT, STUDER und ANTROPOL hingewiesen haben.

Der depressorische Effekt des ACTH auf die lymphatischen Gewebe ahmt einige Wirkungen der Milzentfernung nach und eignet sich darum dazu, den möglichen Erfolg einer Exstirpation vorzutesten.

Das Splenin

UNGER sprach 1945 von einer Beziehung zwischen Milz und Hy/NNR und vertrat die Meinung, daß aus ihr ein spezifischer Wirkstoff mit entgiftender Funktion abgesondert werde. Diese detoxische Wirkung konnten russische Autoren einem Splenin zuweisen, das sie in reiner Form als biologisch aktive Substanz aus Rindermilzen isolierten. Bei Kaninchen mit Brown-Pearse-Tumoren verlängerte es die Überlebenszeit der Tiere oft um mehr als das Doppelte und verhinderte Lebermetastasen, indem es die entgiftende Funktion der Leber steigerte. Durch vermehrte Harnstoffbildung und Verminderung des Ammoniumanfalls, den die Leber normalerweise im Verlauf der Tumorentwicklung nicht mehr bewältigen konnte und dessen Akkumu-

lation den Tod der Tiere bedeutete, wirkte Splenin ausscheidungsfördernd bzw. hemmend auf die Bildung toxischer Substanzen.

In anderen Untersuchungen sorgte Splenin für das Überleben einiger mit CCl_4 vergifteter Ratten, verzögerte den Verlauf experimenteller Hepatitiden und wurde bei Schizophrenie, Strahlenerkrankungen und früher Schwangerschaftstoxaemie erfolgreich angewendet. Bei allen Krankheiten, bei denen ein gestörter Stickstoffmetabolismus begleitet von einer Intoxikation vorlag, vermochte das Splenin die lebensrettende Synthese von Harnstoff zu steigern und damit die toxischen Substanzen zu entgiften. Da Extrakte anderer Organe, die unter den gleichen Bedingungen wie das Splenin gewonnen wurden, ohne diese Wirkungen blieben, dürfte diejenige des Splenins auf die entgiftende Funktion der Leber als spezifisch angenommen werden. - Unseren vorangehenden Überlegungen entsprechend ist es hier jedoch eher erlaubt, von einem immunisatorischen Vorgang als von einem hormonellen Prozeß zu sprechen.

UNGAR selbst gelang es inzwischen, aus Milzextrakten einen Wirkstoff zu isolieren, der nach s.c. Injektion bei Meerschweinchen die Blutungszeit stark reduzierte. Im Serum von Versuchstieren und wahrscheinlich auch im Harn gesunder Menschen fand er das für diese Wirkung spezifische Splenin A und konnte durch Elementaranalysen eine Vorstellung über seine Konstitution gewinnen ($C_{18}H_{40}O_5$). Ein in vitro bei Anwesenheit von Milzgewebe aus Glycogen entstandenes Splenin B zeigte dem Splenin A entgegengesetzte Eigenschaften, indem es die Blutungszeit verlängerte. Die schon lange bekannte Erscheinung, daß die Throm-

bocyten nach Splenektomie zunehmen, findet hier ihre Erklärung darin, daß die Milz den Gehalt des Blutes an Thrombocyten nicht allein durch Abfiltrierung reguliert, sondern ihn über die Neubildung im Knochenmark hormonal beeinflußt (s. auch unter Antikörper).

Das Prosplen

Ähnlich wie im animalen Nervensystem hängen Gleichgewicht und Tonus der vegetativen Nerven von der Sensibilisierung durch entsprechende Hormone ab (Vago- und Sympathicotonie). Innerhalb dieses vegetativen Systems sieht SCHLIEPHAKE in der Milz das größte regulierende Organ. Er schildert den Antagonismus der Milz zur Schilddrüse und berichtet davon, daß eine veränderte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems nach Strumektomie sich durch eine Milzexstirpation ausgleichen lasse. Die Erregbarkeit des cholinergischen Systems nimmt wieder ab, die des adrenergischen zu. Frische Preßsäfte der Milz können natürlich diese Vorgänge rückgängig machen und den Status nach Strumektomie erneut herbeiführen.

Es beeinflußt demnach ein aus der Milz kommender Wirkstoff auf humoralem Wege verschiedene pathologisch veränderte Funktionen innerhalb des vegetativen Systems. Dieser Stoff wurde Prosplen genannt. Fehlt nach isolierter Milzentfernung seine Anwesenheit, treten deshalb so geringe Ausfallserscheinungen auf, weil seine regulierenden Funktionen sich nur bei Störungen im Organismus zeigen.

So ist die Milz für sich allein Träger eines Adaptationssyndroms, dem beim Menschen allerdings höhere

Mechanismen übergeordnet sind, mit denen sich ihre Tätigkeit verknüpft.

Nach GATTESMAN und PERLA führte eine Hypophysektomie zur Atrophie der Milz, wie umgekehrt nach Milzexstirpation Veränderungen an der Hypophyse entstanden. Unter Vermehrung reticuloendothelialer Zellen und Mitosen der Basophilen vergrößerte sie sich um ca. 1/4 ihres Umfangs. Auch gegenüber einzelnen Rindenhormonen zeigten Substrate aus der Milz ein antagonistisches Verhalten. So wirkte sich bei Arthritis rheumatica die Milzexstirpation günstig auf den Verlauf der Krankheit aus (DUTHIE). GILLISEN konnte zeigen, daß eine Atrophie der NNR nach Injektion von Ephedrin durch gleichzeitige Gaben von Prosplen verhindert wurde. In der Blutgerinnung fand HAENLEIN verlängerte Gerinnungszeiten durch Milzextraktzufuhr verkürzt, verkürzte verlängert. Weitere Einflüsse auf Vorgänge der vegetativen Regulierung bestehen innerhalb des Blutzuckerspiegels, des Grundumsatzes und der Magensaftsekretion. Hierbei vermag Prosplen superacide Säurewerte zu senken, subacide zu erhöhen.

Die Milz als Organ der Abwehr

An der Krankheitsabwehr beteiligt sich die Milz mit spezifischen Abwehrstoffen gegen Infekte und maligne Geschwülste. Menschen ohne Milz neigten daher stärker zu tuberculösen Erkrankungen (POCKELS, SCHLACK, HOEPKE) als solche, die die Milz noch besaßen. Die herabgesetzte Abwehrlage magencarcinom-kranker Patienten, denen bei erfolgreicher Radikaloperation die Milz mit entfernt worden war, bewies HARTENBACH aus der kürzeren Überlebenszeit und der Zunahme postoperativer Komplikationen gegenüber Patienten, denen die Milz belassen worden war.

Die Abwehrtätigkeit des R E S mit Hilfe ihrer Antikörper (s.u.) konnte SCHLIEPHAKE durch den splenogenen Wirkstoff Prosplen bedeutend steigern. Er hob den phagocytischen Index der Leucocyten schon in stärksten Verdünnungen und beschleunigte ihre Kriechgeschwindigkeit. Allerdings besitzt das Prosplen hierbei keine direkt stimulierende Wirkung auf die Leucocyten, sondern es aktiviert die thermolabilen Opsonine des Serums, die ihrerseits die Leucocyten zu erhöhter Freßtätigkeit anregen.

Die Rolle der Immunkörperbildung teilt die Milz mit anderen Teilen des lymphoiden Gewebes. BURNETT und FENNER veröffentlichten 1949 Versuche, die ergeben hatten, daß die Lymphknoten die wichtigsten Produktionsstellen der Antikörper sind, wenn das Antigen in ein von seiner lymphatischen Umgebung abhängiges Gewebe eingebracht wird, und daß die Milz die Hauptrolle übernimmt, wenn das Antigen auf dem Blutweg in den Körper eintritt.

Es ist bekannt, daß viele allergische Zustände an die Funktion des R E S und seine Antikörperbildung gebunden sind. Wird ein Pferd sensibilisiert und blockiert man vor der zweiten Injektion das R E S mit Kohle oder Tusche, so kommt es nicht zum anaphylaktischen Schock. Beim Menschen ist nach Milzexstirpation der allergische Schock protrahiert, Injektion von Milzextrakten können seinen Eintritt beschleunigen.

Durch diese Antikörperbildung in den plasmozellulären Reticulumzellen besitzt die Milz eine wichtige Rolle in allen Schutz- und Abwehrfunktionen. Fast immer ließen sich bei Infektionskrankheiten die Erreger in der Milz nachweisen, in die sie als Antigene eingedrungen waren und eine Antikörperbildung ausge-

löst hatten. Bezeichnenderweise wurden bei splenektomierten Patienten, bei denen stets weniger Antikörper ins Blut gelangen, besonders schwer verlaufende Typhuserkrankungen beobachtet (SCHÖNLEBE). Im Tierversuch ließ sich der niedrige Antikörpertiter nach Splenektomie gegen verschiedene Antigene erfolgreich erproben.

HEILMEYER beobachtete Antikörper gegen Lungengewebe, die zu allergischen Entzündungen im Lungeninterstitium führten. Infolge der Fixation des bei Blutungen frei werdenden Eisens kam es zur Lungenhaemosiderose, und das Knochenmark verarmte an Eisen. Die folgliche Eisenmangelanaemie ließ sich durch Milzexstirpation rückgängig machen.

Als dem wichtigsten Vertreter des R E S werden in besonderem Maße auch die Autoantikörper in der Milz gebildet. Antikörper verschiedener Art sind erst dann gegen körpereigene Zellen gerichtet, wenn diese durch Anlagerung von Eiweißgruppen zu Antigenen werden (DUESBERG). Als Haptene kommen auch Viren, Bakterientoxine, Eiweißabbauprodukte, Paraproteine und chem. Gruppen von Medikamenten in Frage. Die erhöhte Antikörperbildung im dysfunktionell hyperplastischen Milzgewebe führt zu zellzerstörenden Agglutinations- und Lysis-Reaktionen und verursacht Leuco- und Thrombopenien. Auch die erworbenen haemolytischen Anaemien entstehen durch den gesteigerten Untergang der durch plasmatische Autoantikörper angegriffenen Erythrocyten in der Milz. Daher werden normale Erythrocyten, die in die Blutbahn eines solchen Kranken transfundiert werden, viel schneller aufgelöst als beim Gesunden. Erythrocyten der erkrankten Personen zeigen nach Übertragung auf Gesunde

eine normale Lebensdauer. Um die Krankheit zu heilen, genügt es, die Milz zu exstirpieren. Als Lieferant von Antikörpern und als Filterorgan für pathologisch veränderte Zellen, erfüllte sie hier eine doppelte krankhaft sich auswirkende Funktion. Die zirkulierenden Antikörper nehmen wieder ab, und die veränderten Zellen gehen nicht mehr so schnell zugrunde, was an der anfangs vermehrten, jetzt verminderten Milzstrahlung nach Markierung der Erythrocyten mit Chrom 51 zu erkennen ist.

Wenn die operative Entfernung der Milz dennoch gelegentlich erfolglos bleibt, liegt der Grund darin, daß die pathologischen reticulären Funktionen nicht allein an die Milz gebunden waren. In den zurückgebliebenen Teilen des R E S kann die Antikörperbildung ungehindert weitergehen. Eventuell ist es jetzt möglich, sie mit Hilfe der depressorischen Wirkung des ACTH auf die reticulären Gewebe zu reduzieren.

Auf die Existenz eines spezifischen Thrombocytenantikörpers bei der chronisch verlaufenden idiopathischen thrombopenischen Purpura schlossen CLEVE, HECKNER und SCHOEN aus nachweisbaren morphologischen Veränderungen im Knochenmarkpunktat vor und nach Splenektomie, sowie in der exstirpierten Milz. STEFANINI und Mitarb. bestätigten die Immunstoffe als wirksames pathogenetisches Prinzip bei der Plättchenzerstörung.

Damit wollen wir die Diskussion über die Antikörper abschließen und uns wieder hormonverdächtigen Milzfunktionen zuwenden.

Zweifelhafte Milzhormone

Nach Durchtrennung zunächst der Nn. splanchnici, dann der Aeste des N. vagus, die zusammen die Inner-

vation der Milz übernehmen, hatten japanische Autoren Milzextrakte erhalten, die einmal hemmend auf die Zellbildung im Knochenmark wirkten und sie das andere Mal anregten.

Es ist spanischen Autoren gelungen, jetzt zwei Substanzen eines hormonähnlichen Stoffes aus der menschlichen Milz zu gewinnen, die sich im Experiment in dieser Weise antagonistisch zueinander verhielten: das Lienanabolic- und das Liencatabolic-Hormon. Ersteres wird von den R E S -Zellen der venösen Sinusoide produziert, besitzt Lipoproteidstruktur und wird durch parasympathische Stimulation bzw. Injektion cholinergischer Neurohormone freigesetzt. Es bewirkt im peripheren Blut eine Leucocytose, Thrombocytose und Lymphopenie und infolge verminderter Erythrocytenmobilisation auch eine Anaemie. Die Histaminfreisetzung ist gesteigert, die Resistenz der Capillarwände herabgesetzt.

Entgegengesetzte Wirkungen besitzt das Liencatabolic-Hormon. Es hat Glucoprotein-Struktur, wird von den Reticulocyten der Milzpulpa produziert und durch sympathische Stimulation bzw. adrenergische Neurohormone freigesetzt (Erythrocytose, Leucopenie, Lyphocytose, Thrombopenie, erhöhte Capillar-Resistenz, verminderte Histaminfreisetzung). Beide Hormone regulieren ihre eigene Sekretion im Sinne einer Autoregulation und einer gegenseitigen Hemmung. Auf Beziehungen zur NNR weist die einmal herabgesetzte, das andere Mal gesteigerte Ausscheidung der 17-Keto- und 17-Hydroxycorticosteroide hin. IMBRIANO nimmt an, daß das während des allgem. Adaptationssyndroms

aus der Hypophyse freigesetzte ACTH neben der NNR auch die Reticulumzellen der Milz stimuliert, die das Lienocatabolic-Hormon abgeben. Dieses wirkt zurück auf das neurohypophysäre System, auf die endokrinen Funktionen der NNR, auf Schilddrüse, Pankreas und enzymatische Systeme und arbeitet im Antagonismus mit dem Lienanabolic-Hormon an der Erfüllung der funktionellen Anpassung.

NITSCHKE bezeichnete als P-Substanz einen aus lymphatischem Gewebe (Thymus, Milz, Lymphknoten) gewonnenen Extrakt mit Hormoncharakter, der bei Meerschweinchen eine Senkung des Grundumsatzes und des anorganischen Phosphors bewirkte. Große Mengen führten unter den Zeichen einer Vergiftung zum Tode. Die Ähnlichkeit des Vergiftungsbildes mit dem Aussehen winterschlafender Tiere ließ ihn die Wirkung der P-Substanz auf Siebenschläfer zu einer Jahreszeit, in der sie noch wach sind, untersuchen. Schon kleine Dosen führten zu den typischen Symptomen. Andererseits zeigte sich das lymphatische Gewebe der Milz bei Tieren im Winterschlaf stets als Folge einer Vit D-Avitaminose (CASSENS) stark vermehrt (HOEPKE); d.h. aber erhöht produktionsfähig für die P-Substanz.

Aus den Extrakten des lymphatischen Gewebes konnte NITSCHKE später die Wirkung der den PHOSPHOR und Grundumsatz senkenden Substanz (infantile Rachitis), von der das Calcium senkenden (infantile Tetanie) trennen. Er folgerte daraus, daß der Ca-Phosphatstoffwechsel des Organismus außer durch die Tätigkeit des Schilddrüsen-Nebenschilddrüsensystems durch die Funktion des lymphatischen Gewebes reguliert wird, das seinerseits vom Vit-D-Bestand des

Körpers abhängt. Vit-D-Avitaminose führt zu einer Überfunktion des lymphatischen Gewebes bzw. einer Abnahme anorganischer Substanzen.

Hormonale Einflüsse auf den Zuckerstoffwechsel bestehen möglicherweise durch einen insulinähnlich wirkenden Milzstoff. Im Parabiosesversuch wurde der Blutzucker des entmilzten Tieres, bei dem er unter Zuckerbelastung normalerweise stark anstieg, durch humorale Beeinflussung aus der Milz des Partners auf den normalen Werten gehalten, wie sie auch die Kontrollkurven gesunder Tiere angaben. Die KH-Toleranz wurde erst in dem Augenblick vermindert, als auch dem zweiten Tier die Milz entfernt wurde. Der von nun an erhöhte Blutzuckerspiegel war erst auf Gaben von Milzextrakten reversibel (SCHLIEPHAKE).

ZUELZER untersuchte ein aus der Magenschleimhaut stammendes Hormon der Darmperistaltik, das in der Milz gestapelt und regulierend aus ihr abgegeben wird. Nach Extraktion dieses Stoffes aus dem Magen und der i.v. Injektion beim Kaninchen ließen sich peristaltische Wellen über den ganzen Darm hin auslösen. ZUELZER berichtet auch von therapeutischen Erfolgen bei postoperativer Darmatonie. Besonders angereichert fand sich der Stoff in der Milz, so daß es nach Splenektomie häufig zur Darmatonie kommt.

Die Reindarstellung einer hormonalen Substanz aus der Milz ist bisher in keinem Fall gelungen. Von allen hormonähnlichen Stoffen erfüllen das für die Abwehrfunktion der Milz verantwortliche Prosplen von SCHLIEPHAKE und MAURER sowie das zum

Schluß erwähnte Hormonal von ZUELZER auf Grund ihrer spezifisch nachweisbaren Reaktion die Bedingungen für ein Hormon am ehesten.

Erinnern wir uns noch einmal an die anatomische Feinstruktur der Milz, bei der wir zwischen einem lymphoiden und einem reticulären Organteil unterschieden, so können wir jetzt getrennt deren Funktionen und gemeinsam deren Hormoncharakter in Bezug auf das Blutbild betrachten.

Vom lymphoiden Gewebe gehen dabei die Filterwirkung, die Lymphocytenproduktion (80 - 90 % Lymphoyten sind im Milzpunktat), die Immunkörperbildung und die Infektionsabwehr aus. Dem Reticulum kommt die Phagocytose, die Monocytenproduktion und die Erythrocytenzerstörung zu. Spezifische humorale Auswirkungen begegnen uns in der Regulation des Knochenmarks mit Kontrolle der Erythropoese (Enthemmung, Reifung), der Plättchenbildung und der Granulocytenausschwemmung. Je nach pathologischer Verstärkung einzelner Funktionen entsteht das Bild des Hypersplenismus. Es treten Arten der Haemolyse auf, Hemmung der Blutbildung und Neigung zu metaplastischer myeloischer Blutbildung.

Der Hypersplenismus

Die Aethiologie des Hypersplenismus, den wir noch etwas genauer betrachten wollen, ist wahrscheinlich identisch mit der des Banti-Syndroms. Man spricht bei den Krankheitsbildern, in denen die Milz im Mittelpunkt des klinischen Bildes steht, von ihr als krankheitsdominant und bezeichnet das zugehörige Syndrom als "Hypersplenie" (KRUG). Auf Grund der Erkenntnis, daß nicht allein die norma-

len Milzleistungen gesteigert sind, sondern zusätzliche pathologische Funktionen den Hypersplenismus bedingen, schlug HITTMAIR den Ausdruck "Dyssplenie" vor.

Grundsymptome, die vom hypertrophierten R E S - Gewebe der Milz ausgehen, sind:

1. Vergrößerung der Milz (Splenomegalie);
2. Cytopenie des peripheren Blutes; sie kann einzelne oder alle (Pancytopenie) corpuskulären Bestandteile betreffen;
3. Knochenmarkshyperplasie mit Zunahme der unreifen Vorstufen der Blutzellen;
4. Wachstums- und Entwicklungshemmung bei Jugendlichen.

Stets werden durch Splenektomie die Erscheinungen gebessert, deren Ursachen Über- oder Dysfunktionen des Milzreticulums sind. Bei der "splenogenen Markhemmung" stellt der Hypersplenismus ein überschießendes Maß der normalen hemmenden Milzfunktion auf das Knochenmark dar (BOCK und FRENZEL), und bei der congenitalen sphärocytischen Anaemie beruht er auf ihrer Fähigkeit, die defekten Zellen selektiv aus dem Blut zu isolieren (EMERSON u. Mitarb.). Die Kugelzellen bleiben in den Milzsinus stecken und werden infolge ihres pathologischen Stoffwechsels vorzeitig haemolysiert.

Eine dritte Theorie für die Erklärung des Hypersplenie-Mechanismus entwickelte sich aus der Immunhämatologie. Das R E S und damit auch die Milz als ihr stärkster Vertreter können gegen die Erythrocyten (DAMESHEK u. Mitarb.),
Thrombocyten (HARRINGTON u. Mitarb.) und die
Granulocyten (MOERSCHLIN u. WAGNER)
Antikörper bilden. Das können sein:

a) komplette Antikörper, die in der Peripherie eine Zellagglutination und Haemolyse verursachen,
b) inkomplette Antikörper (Nachweis im Coombs-Test), die sich mit der Zelloberfläche verbinden und zusammen mit den so veränderten Zellen von der Milz vermehrt abgefangen und zerstört werden.

Infolge des erhöhten peripheren Verbrauchs an Blutkörperchen kommt es zu Cytopenien des peripheren Blutes mit einer Tendenz zu medullärer Hyperplasie und Reifungshemmung.

Als viertes sind äußere Ursachen der Hypersplenie besonders zahlreich. Sehr häufig spielen chron. Infekte (Tbc, M.Boeck, Malaria, Brucellose, chron. Eiterungen) oder Virusinfekte (Reticulopathien, Lymphopathien) eine große Rolle bei den secundären Formen. Andere Gründe finden sich bei Störungen im Pfordadersystem (Lebercirrhose, Tumor) oder infolge portaler Hypertension und Speicherkrankheiten (M.GANDER, PICK). Unter die essentiellen Hypersplenismen fallen der congenitale haemolyt. Icterus, die chron. thrombopenische Purpura (WERLHOF), die splenische Neutropenie (ev. Agranulocytose), die splenogene Pancytopenie und das Felty-Syndrom.

Unbekannter Art sind die Ursachen noch immer beim Morbus Banti (chron. Milzerkrankung durch infektiös-toxische Reize?), der isolierten Neutropenie und der idiopathischen Thrombopenie.

Zusammengefaßt sprechen Symptome und Verlauf des Hypersplenismus und der splenopath. Markhemmung im Rahmen der Blutkrankheiten ganz für die Annahme der Milz als einer inkretorischen Drüse. Wenn die

Vorstellung der hormonalen Beziehung zwischen Milz und Knochenmark auch nicht falsch zu sein braucht, ist es jedoch ebenso möglich, daß der knochenmarkhemmende Stoff ein Blutzerfallsprodukt aus der Milz ist (Blutmauserung), das humoral das Knochenmark erreicht und dort seine depessorische Wirkung entfaltet.

Bei splenogener Markhemmung sowie splenogenem Infantilismus werden sehr oft fibrinöse Milztumore gefunden, die durch toxische Substanzen in die Ferne wirken. Auch das könnten normale wie pathologische Stoffwechselprodukte des fibrinösen Tumors sein.

Die humoralen Beziehungen der Milz zum Knochenmark sind durch eine innere Sekretion als deren Grundlage also noch nicht bewiesen. Dadurch, daß sich die Wirkstoffe der Milz jedoch in die hormonalen und vegetativ-nervösen Regulationen einschalten, werden sie echten Hormonen ähnlich. Es wurde darum vorgeschlagen, die Stoffwechselprodukte spez. Natur bzw. die hormonähnlichen spez. Zellsekrete der Milz in einem eigenen humoralen Regulationssystem zusammenzufassen und dieses dem System der echten Inkretdrüsen an die Seite zu stellen.

Die Splenektomie

Wiederholend und zusammenfassend betrachten wir in einer Übersicht die Auswirkungen der Splenektomie in Fällen, bei denen die Milz krankheitsbestimmend war. Es spielte für die Qualität der Symptome meist keine wesentliche Rolle, ob die Splenektomie posttraumatisch vorgenommen wurde, ob sie aus den klinischen Gründen einer Tuberculose der Milz,

eines congenitalen haemolytischen Icterus, der idiopathischen Thrombopenie und des Banti-Syndroms erfolgte, ober ob sie vereinzelt bei Zytopenien und Hypersplenien mit und ohne portalem Hochdruck nötig war.
Folgendes wurde am häufigsten beobachtet:

1. Die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen ist herabgesetzt. Es kommt postoperativ zu
   a) vermehrten Pneumonien (BREMER), Pleuritiden und Wundeiterungen (BEGEMANN),
   b) schweren Infektionen infolge gesteigerter Infektionsbereitschaft (KRAH, v.HABERER, HEILMEYER),
   c) gehäuftem Auftreten von Tbc.

2. Die humorale Steuerung einiger Körperfunktionen wird beeinflußt.
   a) Infolge der bremsenden Wirkung der Milz auf den Vorderlappen der Hypophyse kommt es nach Milzexstirpation zu einer erhöhten Prolanausscheidung im Harn (SAUERBRUCH; widerlegt von WINTER und FASS),
   b) die Tätigkeit des Ovars wird gehemmt (STEPHAN, H. WEGENER, MARTIUS),
   c) der splenogene Infantilismus ist auf Milzexstirpation voll reversibel.

3. Im veränderten Blutbild besteht eine Lymphocytose (FLIMM, FUHS); eine zweifelhafte Eosinophilie und Monocytose (WOLLSTEIN, KREIDEL), und in den ersten Jahren nach Milzexstirpation auch eine Leucocytose (BAUMECKER).
   Als Zeichen einer gestörten Normoblastenentkernung treten Jolly-Körperchen in den Erythrocyten auf (HEILMEYER). Siderocyten zeigen sich infolge eines pathologischen Eisenstoffwechsels.

4. Da die Entgiftung einiger Substanzen nicht mehr voll gewährleistet ist, besteht bei Milzexstirpation eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Alkohol und ähnliche Toxine.

Praktischer Teil:

Der Einfluß der Milz auf die Glucocorticoide.

Thema und Methodik

Im Rahmen einer Gemeinschaftsarbeit an der Universitätsklinik in München hatten wir die Aufgabe übernommen, den Einfluß der Milz auf den Hormonhaushalt, insbesondere den der Glucocorticoide zu untersuchen. Wir wollten feststellen, ob über Beziehungen zum Hy/NNR-System die Milz in funktionelle Zusammenhänge und Abwehrmechanismen eingreift, die nach einer Splenektomie entscheidend beeinflußt werden könnten.

Zu diesem Zweck gingen wir bei einer Nachuntersuchung bei 50 männlichen und weiblichen Patienten, an deren chirurgischen Erkrankungen die Milz in unterschiedlicher Weise beteiligt gewesen war, auf folgende Weise vor: In einer 4-stündigen Tropfinfusion wurden jedem Patienten 100 IE Depot-ACTH (Oganon-München), aufgelöst in 500 ccm Traubenzuckerlösung, zugeführt. Zwei Tage vor und drei Tage nach jeder Belastung wurde die Glucocorticoidausscheidung im Urin von 24 Stunden ermittelt. Ihre Werte erlaubten Rückschlüsse auf die Hormon- und Abwehrlage des gesamten Organismus. Gelegentlich mußten auch die Werte der 17-Ketosteroide zum richtigen Verständnis berücksichtigt werden. Ihre Untersuchung hat Herr Wilhelm übernommen.

Es ist nun wichtig zu wissen, daß bei unseren Patienten jenen die Milz entfernt worden war, bei denen sie ein akutes benignes Krankheitsbild verursacht oder sich an einem malignen indirekt beteiligt hatte. In den Fällen, in denen sie mit der gutartigen Krankheit nichts zu tun hatte und auch in den Verlauf einer bösartigen nicht hingezogen worden war, hatte sie natürlich belassen werden können.

Die benignen Krankheitsbilder hatten sich z.T. auf die Milz als direkte Ursache gegründet. Sie waren durch die Splenektomie erfolgreich behandelt worden.

Bei den malignen Krankheitsbildern hatte es sich stets um Magen- oder Cardia-Carcinome gehandelt. Sie waren einer Radikaloperation unterzogen worden, der je nach dem Stadium, in dem sich die Krankheit befand, die Milz zum Opfer fallen mußte oder nicht.

Auf den Patienten dieser drei Krankheitsgruppen beruht im Folgenden unsere Einteilung. Ihnen wird die Gruppe "gesunder" Patienten gegenübergestellt, an deren Leiden die Milz in keiner ausgeprägten Weise beteiligt war. Es waren Patienten mit Frakturen u. ä., die kurz vor dem Abschluß der stationären Behandlung standen.

Fehlerquellen

In dieser Arbeit, in der wir weniger mit dem Untersuchungsergebnis einzelner Patienten etwas beginnen konnten als mit dem alle Werte einer Gruppe zusammenfassenden, sind einige Fehlerquellen zu berücksichtigen, die wir noch aufzeigen möchten:

1. Jede fehlerhafte Angabe der Tagesurinmenge eines Patienten verhinderte ein genaues Resultat. Wenn es vorkam, daß nur 200 - 300 ccm Urin pro Tag gesammelt wurden, war von vornherein gewiß, daß das Ergebnis nicht mehr exakt sein konnte.
2. Gelegentlich zeigte sich die NNR aus nicht bekannten Gründen erschöpft und reagierte nur träge oder überhaupt nicht auf den zusätzlichen Reiz einer ACTH-Belastung. Manchmal lagen auf Grund einer vermehrten Hypophysentätigkeit primär erhöhte Hormonwerte vor, die nicht weiter gesteigert werden konnten.

3. Es kam vor, daß nur eine Hormongruppe (Gluco- oder Ketosteroide) besonders stark reagierte und die Werte der anderen im negativen Sinne beeinflußte. Um die bevorzugte Reizbeantwortung der jeweiligen Gruppe zu erkennen, war es nötig, die 17-Ketosteroidausscheidung zum Vergleich und zur Ergänzung heranzuziehen. Wir verweisen auch auf die Arbeit von Herrn WILHELM.
4. Nicht selten beobachteten wir, daß die optimale NNR-Reaktion nach dem ACTH-Stress sich erst am übernächsten Tag einstellte. Es war nicht schwer, dies an der Höhe der Glucocorticoidausscheidung festzustellen. Die Werte, auf Grund derer wir unsere Kurven entwarfen und beurteilten, berücksichtigen das.

Wenn wir eine Beachtung der Altersgruppen in unserer Einteilung der Patienten vernachlässigten, so deswegen, weil wir annahmen, daß ihnen in Bezug auf den uns interessierenden Summenwert keine entscheidende Rolle zufiel, und weil außerdem die NNR während des ganzen Lebens einen annähernd konstanten Hormonspiegel aufrechterhält. Das Gleiche gilt für die Bedenken, daß verschiedene Menschen auch verschiedene Hormonwerte haben. Relativ verhalten sie sich zueinander gleich, wenn nicht besondere Belastungen oder Erschöpfungen vorliegen.

Das kam nun zuweilen vor, und wir werden in manchen Fällen am Schluß auch sagen können, warum. Außerdem wird aber vorher schon einmal am jeweiligen Ort darauf hingewiesen werden. Am Schluß jeder Gruppe schließlich faßten wir die Untersuchungsergebnisse vereinfachend zusammen, um damit klarer zum Ausdruck zu bringen, worauf es uns ankam.

Die Versuchsanordnung

Zuletzt soll nicht unerwähnt bleiben, daß die Fehlerquellen mit der Länge und Differenziertheit der Versuchsanordnung zunahmen. Sie sah im einzelnen folgendermaßen aus:

Zur Durchführung der Hormonbestimmung wurden je 8 ccm eines 24-Stunden-Urins im Doppelversuch untersucht. Bei nur geringer Abweichung der Endergebnisse voneinander durfte ein Mittelwert angenommen, andernfalls mußte der Versuch wiederholt werden. Es wurden zunächst die Ketosteroide von den Glucocorticoiden getrennt, letztere dann hydrolysiert und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherextrakt wurde gewaschen und eingedampft, so daß ein trockener Restbelag im Reagenzglas zurückblieb. Auf Zusatz von Dinitrobenzol und KOH hin ergab er eine violette Farbreaktion, deren Intensität bei Einhaltung aller Versuchsbedingungen nur vom Hormongehalt der Lösung abhängig war. Sie wurde mit absolutem Alkohol versetzt und im Beckmanphotometer (Filter 520) gegen einen Reagenzienleerwert ausgemessen. Unter Zuhilfenahme einer aus Reinsubstanzen hergestellten Eichkurve erhielten wir nach Umrechnung auf die Tagesurinmenge die gesuchten Hormonwerte. Sie werden in Milligramm angegeben.

Das Prinzip dieser Untersuchungsmethode, die von NORYMBERSKI zuerst angegeben wurde, beruht auf der Aboxydierung der Seitenkette, so daß man ein 17-ketogenes Corticoid erhält.

Die Ergebnisse

A) Kranke, denen bei einem malignen Magen- oder Cardia-Ca die Milz entfernt werden mußte:

1. weibliche Patienten:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Mü:	12,3	13,4		12,1	18,7	19,4
Br:	12,6	9,9		22,2	21,0	11,6
Wi:	12,1	11,9		36,1	27,4	15,1
zusammen :	37,0	35,2		70,4	67,1	46,1
dividiert:	12,3	11,7		23,5	22,4	15,4

2. männliche Patienten:.

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Hö:	16,4	14,4		35,6	19,0	13,6
St:	23,6	25,8		38,8	35,8	33,8
Or:	10,0	12,5		18,7	16,8	15,6
Am:	15,8	14,6		25,0	18,4	17,9
Sc:	11,1	10,1		32,8	27,6	21,1
Se:	20,3	29,2		40,0	-	25,6
Fe:	-	21,6		31,4	25,4	21,4
Be:	18,2	19,2		35,0	23,4	-
Ri:	30,0	28,3		42,5	20,0	17,6
Ho:	16,0	13,6		16,8	13,4	-
Sü:	6,9	11,8		26,0	28,0	10,3
zusammen :	168,3	201,1		342,6	227,8	166,9
dividiert:	16,8	18,3		31,15	22,8	18,54
beide Gruppen:	29,1	30,0		54,65	45,2	33,94
dividiert:	14,6	15,0		27,33	22,6	16,97

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 60 und 70 Jahren. Leider verlaufen bei den weiblichen Patienten alle Stressreaktionen so verschieden, daß wir sie für nichts als beweisend ansehen können.

Bei den männlichen Patienten gehen die Hormonwerte bei meist gleich stark ausgeprägtem Anstieg im Verlauf des zweiten und dritten Tages nach der ACTH-Infusion langsam zurück. Nur in zwei Fällen zeigen sich die Stressreaktionen gesteigert. Hier haben weder die Operation noch die Zeit der Krankheit die Abwehrkräfte wesentlich geschwächt, und es sind genügend Reserven da, die zur Beantwortung eines Stresses herangezogen werden können. Je kleiner aber in den meisten Fällen durch den Milzverlust und die Schwere des Krankheitsbildes die Abwehrreserven geworden sind, um so länger ist der Weg, auf dem der Organismus neue Belastungen abzuwehren versucht.

Durchschnittlich steigen die Hormonwerte bei der Belastung um 13 mg; sie fallen am ersten Tag danach um 8,5 mg, am zweiten Tag um weitere 4,5 mg ab.

B) Kranke, denen bei einem malignen Magen- oder Cardia-Ca die Milz belassen werden konnte:

1. weibliche Patienten:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Li:	-	13,1		38,4	37,0	22,7
Ro:	14,6	18,3		30,8	28,3	25,2
(Sc:	-	9,2		25,2	25,6	27,6)
Ha:	14,3	12,4		35,6	22,2	18,6
(Fr:	16,8	9,85		9,0	12,2	12,8)
Ra:	13,2	8,4		17,1	15,7	11,3
So:	13,4	19,0		30,0	26,0	14,5
Gr:	12,9	20,3		41,5	-	11,1
zusammen :	85,2	110,55		227,6	167,0	143,8
dividiert:	14,2	13,82		28,45	24,0	18,0

2. männliche Patienten:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Bo:	17,8	12,3		21,4	18,3	12,5
Mi:	-	16,4		39,2	25,2	14,4
Sp:	18,6	13,6		28,5	15,6	-
La:	14,2	17,3		36,8	18,8	13,8
Ke:	19,2	12,6		26,6	17,5	-
Wi:	15,1	17,9		29,2	22,3	17,7
He:	19,2	16,6		32,2	18,0	13,6
Ke:	-	27,3		36,6	18,0	7,9
zusammen :	104,1	134,0		250,5	153,7	79,9
dividiert:	17,35	16,75		31,3	19,2	13,3
beide Gruppen :	31,55	30,57		59,75	43,2	31,3
dividiert:	15,78	15,29		29,88	21,6	15,7

Das Alter der Frauen lag hier zwischen 40 und 70, das der Männer wiederum zwischen 60 und 70 Jahren.

Von vornherein müssen wir auch hier zwei Nachuntersuchungen ausklammern, die unseren Fehlerquellen leider unterlagen. Bei allen anderen ist abgesehen von den primär erhöhten Ausgangswerten bei den Männern der Anstieg der Hormonwerte annähernd gleich groß. Ihr Abfallen ist unterschiedlich. Bei den männlichen Patienten geht er am ersten Tag, bei den weiblichen am zweiten schneller vor sich.

Trotz des ebenfalls malignen Krankheitsbildes waren der Körper und seine Abwehrkräfte nicht so stark geschwächt, wie wir es im vorangehenden Abschnitt sahen. Auch hier stehen gute Reaktionen weniger guten gegenüber, doch zeigt das Gesamtbild, daß der Organismus einem Stress mit besseren Kräften gegenübertreten kann.

Durchschnittlich steigen die Hormonwerte bei der Belastung um 15,5 mg; danach fallen sie am ersten Tag um 8 mg, am zweiten Tag um 6 mg ab.

C) Kranke, denen die Milz entfernt werden mußte, weil sie im Mittelpunkt der Krankheit stand:

1. weibliche Patienten:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Bu:	23,2	22,8		24,4	10,4	10,9
Sm:	12,0	14,4		33,0	18,0	14,3
Sc:	10,1	-		31,4	17,3	16,0
(Po:	8,4	-		21,7	23,8	18,0)
Si:	-	14,2		37,6	34,2	7,7
Br:	30,0	24,0		57,5	13,4	-
Wi:	17,7	18,8		48,0	13,6	-
Mu:	20,0	17,2		37,6	21,2	20,2
zusammen:	121,4	111,4		291,2	151,9	87,1
dividiert:	17,3	18,6		36,4	19,0	14,5
außer Po :	18,8	18,6		38,5	18,3	13,8

2. männlicher Patient:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
(Os:	32,2	32,8		31,8	28,4	27,2)

Bei den Patienten dieser Gruppe lag das Alter zwischen 20 und 40 Jahren, in dem wir das Auftreten benigner Milzerkrankungen am häufigsten beobachten.

Wir beschränken uns in dieser Untersuchungsreihe auf das weibliche Krankengut, da wir bei unserem männlichen Teilnehmer offensichtlich an die Ausnahme geraten sind. Ihr schließt sich eine Patientin an, die in einer verzögerten Reaktion den Stress lediglich sehr schwach beantwortet. In beiden Fällen müssen wir die Ergebnisse unberücksichtigt lassen; denn es ist unwahrscheinlich, daß sie splenogenen Ursprungs sind.

Durch keinerlei Reizverzögerung oder Nachklang beeinträchtigt entspricht bei allen anderen Patienten der erstaunlich steile Hormonanstieg nach dem ACTH-Stress einem ebenso erstaunlich raschen Abfallen. Die Werte erreichen schon fast nach dem ersten Tage wieder das Niveau, von dem sie ausgingen. Am zweiten Tag senken sie sich sogar manchmal darunter.

Durchschnittlich steigen die Hormonwerte bei der Belastung um 20 mg; danach fallen sie am ersten Tag um ebenfalls 20 mg, am zweiten Tag um weitere 5 mg ab.

D) Kranke, an deren Leiden die Milz nicht beteiligt war und die außerdem gutartig waren:

1. weibliche Patienten:

	ante	ante	ACTH	post	post	post
Ke:	15,0	11,3		27,2	13,0	9,6
Ka:	9,4	9,0		22,2	-	13,5
Se:	-	11,2		35,8	17,7	16,3
zusammen :	24,4	31,5		85,2	30,7	39,4
dividiert:	12,2	10,5		28,4	15,35	13,1

2. männliche Patienten:

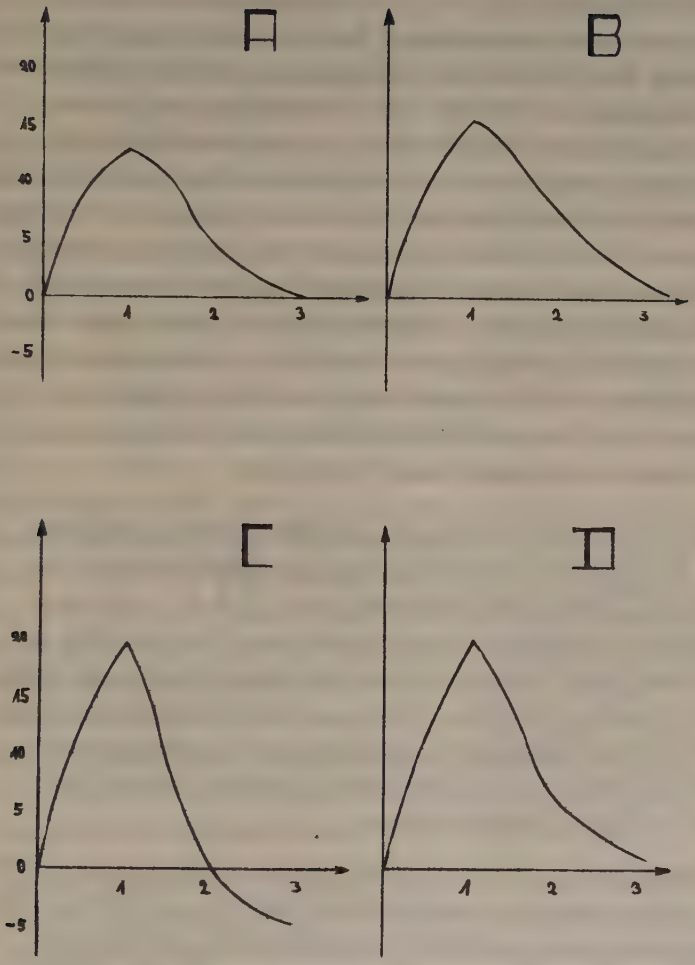
	ante	ante	ACTH	post	post	post
De:	26,8	27,4		42,0	43,5	40,0
He:	13,5	13,6		29,8	24,8	18,0
Sr:	15,8	13,4		40,2	28,1	20,2
Ba:	38,5	39,5		61,0	45,0	24,0
Sc:	36,6	36,8		71,1	24,0	-
zusammen :	131,2	130,7		243,9	165,4	102,2
dividiert:	26,2	26,1		48,8	33,1	25,55
beide Gruppen :	38,4	36,6		77,2	48,45	38,65
dividiert:	19,2	18,3		38,6	24,23	19,33

Die Patienten der letzten Gruppe waren alle zwischen 50 und 70 Jahre alt.

Die Hormonwerte bei den männlichen Patienten liegen wieder gewöhnlich höher als die bei den weiblichen. Deswegen besitzen sie aber keinen entscheidenden Einfluß auf die Qualität der Stressreaktion. Auf einen zunächst steilen Anstieg fallen die Hormone am Tage nach der Belastung mäßig stark ab und erreichen erst am dritten Tag ihr Ausgangsniveau. Das ist der typische Verlauf für einen Stress am gesunden Menschen.

In zwei Fällen geben uns die Ergebnisse den Ablauf einer verlängerten Stressreaktion wieder. Wir sagten schon, daß die Patienten dieser Gruppe zum Teil noch wegen ausheilender Verletzungen in stationärer Behandlung standen. An den relativ hohen Ausgangswerten, dem nur geringen Anstieg nach einer ACTH-Belastung und dem sehr langsamen Abklingen in den folgenden Tagen können wir sehen, daß wir im Grunde einen intakten Organismus vor uns haben, der dispositionell noch etwas belastet ist. Er kann seine Abwehrkräfte so verwalten, daß sie bei einem neuen Stress zwar nur geringgradig gesteigert, dafür aber während einer längeren Reaktionsdauer gegen ihn eingesetzt werden.

Durchschnittlich steigen die Hormonwerte bei der Belastung um 20 mg; danach fallen sie am ersten Tag um 14 mg, am zweiten Tag um weitere 5 mg ab.


A
B
C
D
50
45
40
5
0
-5
1
2
3

Diskussion

Um einem Stress erfolgreich zu begegnen, muß der Organismus eine Arbeit leisten. Besteht bereits eine Krankheit, hat er, je nachdem wie schwer sie ist, nur eine verminderte Energie dafür zur Verfügung. Die Erhaltung der Energie ist als Grad der Wirkungsintensität bei der Abwehr an das Produkt aus Weg mal Kraft gebunden. Je kleiner darum die Kraftreserven eines Organismus sind und je schneller sie sich erschöpfen, um so stärker muß er versuchen, die Zeit zu verlängern, in der er mit verminderten Mitteln einem Stress standhält und ihn übersteht. Verausgabt er seine Abwehrkräfte zu früh oder verfügt er im Verlauf einer Krankheit, die ihn zu sehr schwächte, nicht einmal über ein Mindestmaß an ihnen, wird er zusätzliche Belastungen nicht mehr abwehren können und ihnen erliegen.

Wir wissen, daß neben dem Hy/NNR-System sich das R E S entscheidend an jeder Krankheitsabwehr beteiligt. Eine Verkleinerung des R E S , wie sie durch eine Milzentfernung geschieht, setzt die Abwehrlage des Carcinom- und des nicht-Carcinom-Kranken bedeutend herab. Dafür sprechen außer den postoperativen Komplikationen auch die Hormonverschiebungen, die wir bei Patienten fanden, denen die Milz entfernt werden mußte.

HARTENBACH konnte zeigen, daß der operative Stress von Magencarcinom-Kranken bei gleichzeitiger Milzexstirpation mit einer gesteigerten und verlängerten Hypersekretion an Glucocorticoiden beantwortet wird. Diese verlängerte Stressreaktion führt jedoch innerhalb eines Jahres in 80 % der Fälle zu einer

Erschöpfung der aktiven NNR-Funktion, wie wir sie bei einer Nachuntersuchung an den Patienten der ersten Gruppe feststellen können.

Im Vergleich zum gesunden Organismus muß die erhöht beanspruchte Nebenniere des Kranken dauernd vermehrt tätig sein, um den täglichen Hormonspiegel in gleicher Höhe aufrecht zu erhalten. Durch die geschwächte Reaktionslage ist die Resistenz eines Organismus, der z.B. eine Magenerkrankung hat, von vornherein herabgesetzt. In unserem Beispiel kommt zu der Erkrankung, bei der wegen maligner Ursache die Magenresektion durchgeführt werden mußte, noch der Verlust der Milz hinzu, durch den gleichzeitig das gesamte Abwehrpotential vermindert wird. Der infolge der Malignität besonders schwere Krankheitsverlauf wirkt sich als permanenter Stress verstärkt auf die NNR aus, so daß sie versucht, mit einer Hypersekretion darauf zu antworten. Das gelingt ihr postoperativ nur so lange, wie sich ihre Hormonreserven dabei nicht erschöpfen und sie ihre Funktion nicht einschränken muß. Es ist klar, daß später eine Belastung mit ACTH, in der wir die ihr verbliebene Hormonreaktion prüfen, sie ganz besonders beansprucht, daß sie aber andererseits ihre Sekretion nicht mehr erheblich steigern kann. Zugleich vermag das restliche R E S dank seiner Plastizität und der inzwischen herabgesetzten Rindenfunktion die Hormonreserven wieder wirkungsvoll zu unterstützen und dafür zu sorgen, daß sie - einmal vermindert - sich nicht ganz erschöpfen. Die gesamte Abwehrlage ist aber so geschwächt, daß der Organismus dauernd sehr stark gefährdet bleibt.

Wir erkennen daran, daß innerhalb des R E S besonders die Milz ein Kontroll- und Schutzorgan für die Vorgänge im Hy/NNR-System darstellt, wobei sie ihre eigenen Abwehrfunktionen zugrunde legt. Nach der Splenektomie ist die NNR zuerst enthemmt, doch erschöpft sie sich bald an der Schwere des Krankheitsbildes, und ihre Hormonreserven gehen zurück.

Demgegenüber beobachten wir bei den Patienten der dritten Gruppe eine überschießende Belastungsreaktion, bei der sich die NNR nur vorübergehend erschöpft. Hier ist die Milz Ursache eines benignen Krankheitsbildes gewesen, das allein durch die Splenektomie geheilt werden konnte. Durch den Wegfall der Milz hat das Hormonsystem plötzlich ein wichtiges Organ verloren, unter dessen Kontrolle es eigentlich steht. Das verbliebene R E S kann bei einem Stress die Funktionen der Milz nicht übernehmen, mit denen sie die NNR schützte, indem sie ihre eigenen Kräfte in den Dienst der Abwehr stellte. Jetzt unterliegt die NNR nicht mehr der hemmenden Wirkung der Milz und versucht darum, das Defizit in den Abwehrkräften durch eine besonders starke Reaktion auszugleichen. Weil sie ihre Kräfte überschätzt, verausgabt sie sich dabei und kann ihre Hormonproduktion aus den mangelnden Reserven bald nicht mehr ausreichend aufrechterhalten. Im Gegensatz zum vorangehenden Fall, wo wir postoperativ noch den gleichen Reaktionsverlauf sahen, kann die Nebennierenrinde hier ihre Aktivität wieder voll zurückerhalten, wenn der Stress überstanden ist. Der infolge einer Milzexstirpation dispositionell geschwächte Organismus begegnet also einem Stress stets mit Hypersekretion aus der NNR. Beim Carcinom-

kranken zeigt sich während der Nachuntersuchung ihre Erschöpfung an der verminderten Reaktionshöhe; bei den nicht-Carcinomkranken ist lediglich ihre Reaktionsbreite eingeschränkt.

Bei der zweiten Gruppe unserer Patienten sehen wir, daß die Hormonwerte nach einer ACTH-Belastung ausgeglichener sind. Zwar ist auch hier der Organismus durch die Magenresektion auf Grund eines Carcinoms geschwächt und befindet sich in jedem Augenblick in einem Zustand erhöhter Belastung, doch stehen ihm durch die Anwesenheit der Milz erheblich mehr Abwehrkräfte zur Verfügung. Die NNR erschöpft sich außerdem nicht, weil sie unter Mitarbeit der Milz ihre Kräfte besser einteilt und dem Stress mit einer anhaltenden, dafür etwas verminderten Reaktion begegnen kann.

Der Stress am gesunden Organismus, wie wir ihn bei den Patienten der letzten Gruppe vor uns haben, ist dem soeben geschilderten sehr ähnlich, nur hat er einen ausgeprägteren Verlauf. Der bedrohte Organismus verteilt mit Hilfe der Milz seine Abwehrkräfte, die weder durch ein Carcinom, noch durch eine Milzexstirpation beeinträchtigt sind, sehr überlegt auf die Höhe und die Dauer ihrer Anwendung. Nach dem Grad der Abwehrtätigkeit des R E S richtet die Nebenniere ihre Hormonproduktion. Das wird an zwei Ausnahmebeispielen besonders deutlich, die wir schon beschrieben (Seite 88).

Zusammenfassung

Wir fassen zusammen: Dem Organismus stehen bei der Abwehr einer Erkrankung die Hormone der Nebennieren-

rinde und das R E S zur Verfügung. In der Antikörperbildung und der Produktion noch umstrittener, spezifischer Wirkstoffe besitzt das R E S eine Schutzfunktion für die Rindenhormone, deren Aufgaben es damit zum Teil übernimmt. Ist es aber nach Magenresektion bei Carcinomerkrankung als Abwehrorgan schon stark beansprucht, so wird durch die Milzentfernung das Abwehrpotential als Ganzes erheblich herabgesetzt. Infolgedessen wird das hormonelle Abwehrsystem verstärkt herangezogen. Das um die Milz verkleinerte R E S reicht nicht aus, die Kontrolle über die Hormonreserven zu behalten, so daß sie sich durch die Überbelastung schneller erschöpfen.

Das sahen wir bei den Patienten, denen gleichzeitig mit der Ca-Operation die Milz entfernt worden war, zunächst an dem verstärkten Operationsstress. Bei einer Nachuntersuchung stellten wir dann fest, daß sich inzwischen die Funktionsgröße der NNR sehr verringert hatte. Da sie beim Ca-Kranken, dem man die Milz belassen hatte, weniger eingeschränkt war, führten wir dieses Phänomen auf den Milzverlust zurück. Die Untersuchungsergebnisse an Patienten, denen bei benigner Erkrankung die Milz als Krankheitsursache entfernt worden war, bestätigten uns unsere Vermutungen. Infolge des leichteren Krankheitsbildes war die NNR intakt geblieben. Sie konnte sich aber unter einer Belastung verausgaben und sich daran vorübergehend erschöpfen, weil die Milz sie nicht mehr davor schützte. Die Plastizität des R E S reichte jetzt nicht aus, den Verlust der Milz zu

kompensieren. Im Gegensatz zum Carcinom-Kranken, dessen NNR dauernd unter dem Stress zurückgebliebener Krankheitszeichen stand und sich erschöpfte, konnte sich die des "Gesunden" immer wieder erholen und darum ihre Funktionsgröße zurückerhalten.

Die unterschiedlichen Arten der NNR-Schwäche nach Splenektomie am "gesunden" und "kranken" Organismus dokumentierten sich in einer gleichartigen Reiz-Schutzlosigkeit. Der dispositionell in seinen Abwehrkräften geschwächte Organismus ist für eine Infektion erhöht anfällig.

Durch eine Beteiligung an der Abwehr entfaltet die Milz eine Schutzfunktion auf das Hypophysen-Nebennieren-Rinden-System. Die Frage, die wir uns stellten, war, ob man überhaupt von einem Einfluß der Milz auf das hormonelle Abwehrsystem sprechen darf.

Herrn Prof. Dr. W. Hartenbach darf ich bei dieser Gelegenheit meinen verbindlichsten Dank für die Überlassung des Themas sagen und für die freundliche Unterstützung in der Ausarbeitung desselben danken.

Literatur und Secundärliteratur:

1)	Baker, B.L.	Rec. Progress Hormone Res. 7, 331,	(1952).
2)	Begemann und Gehle	Dtsch. Med. Wschr, 10	(1959).
3)	Burkhardt, R.	Mü. Med. Wschr. 102, 3 : 124	(1960).
4)	Esselier,A. Morandi,L. Stein, R.	Dtsch. Med. Wschr. 80, 2: 84	(1955).
5)	Fass, H.	Z. exper. Med. 125, 6: 540	(1955).
6)	Fass, H. und Eidenmüller,H.	Klin. Wschr. 33, 27/28: 677	(1955).
7)	Franke,	Mü. Med. Wschr. 47	(1951).
8)	Grundmann,	Beitr.zur path.Anatomie, 377	(1958).
9)	Hartenbach, W.	Mü. Med. Wschr. 13/14: 23	(1956).
10)	Heilmeyer, L.	Mü. Med. Wschr. 102, 3: 117	(1960).
11)	Imbriano, A.E.	Sem. med.B.Aires,112, 21:839	(1958).
12)	Ingle, D.J.	Symp. on Ster.-Hormones 150	(1950).
13)	Kief,H. Knothe, W. Schürmeyer, E.	Virchow's Arch. 325, 5: 624	(1954).
14)	Kornissarenko, V.P.	Periodica Copenhagen	(1960).
15)	Lammes, L.	Zeitschr. für Haut- und Geschl.-Krankheiten, Bd.16, 9/10:257	
16)	Milz-Symposeon	Bibl. haemat. 3, Innsbruck	(1955).
17)	Paaby,	Acta endocrin.Copenhagen	(1951).
18)	Regensburger, T.	Dissertation, München	(1958).
19)	Ruhenstroh-Bauer, G.	Arch. exper. Pathol.u.Pharm. 211, 1: 32	(1950).
20)	Sartorius	Klin. Wschr. 722,	(1950).
21)	Schliephake	Dtsch.Arch. klin. Med. 171	(1931).
22)	Schliephake	Wiener med. Wschr. 218, 880	(1952).
23)	Sauerbruch,F. u.Knake,E.	Klin.Wschr. 16, 37: 1268	(1937).
24)	Schnitzer, A.	Mü. Med. Wschr. 97, 466	(1955).
25)	Selye, H.	Mü. Med. Wschr. 95, 426	(1953).
26)	"	Dtsch. Med. Wschr. 76, 965	(1951).
27)	"	Organon-Literaturdienst.	
28)	Sonenberg u. Mitarb.	Clin. ACTH, Vol. 1, 1	(1951).
29)	Sprague u. Mitarb.	Clin. ACTH 2, 38	(1951).
30)	Ungar	Endocrinologie 37	(1945).
31)	Walther, G.	Ärztl.Wschr. 13, Heft 41	(1958).
32)	Weinges	Vortrag anläßlich des 8.Symposion der Dtsch.Gesellschaft für Endocrinologie in München	(1961).
33)	Abderhalden, jr.	Hormone,Fermente,Vitamine	(1960).
34)	R. Ammon u. W. Dirscherl:	Hormone	(1960).

Lebenslauf:

Am 3. Mai 1936 wurde ich, Hellmut Oelert, als zweites Kind der Eheleute Oelert in Dessau (Anhalt) geboren. Als Oberbeamter bei der Deutschen Bundesbahn wurde mein Vater oft versetzt, so daß wir nacheinander immer nur wenige Jahre in Leipzig, Berlin, Dortmund und Regensburg wohnten.

In Dortmund wurde ich 1942 eingeschult. Als unsere Familie 1945 zuletzt nach Hamburg kam, besuchte ich hier im Anschluß an die Volksschule bis zum Abitur das Christianeum in Altona.

Nach zweimonatigem Krankenpflegedienst am AK Rissen, begann ich im SS 1956 an der Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf das Medizinstudium. Nach 5 vorklinischen Semestern in Hamburg, bestand ich am Ende des SS 1958 die ärztliche Vorprüfung.

In der Zeit meines klinischen Studiums belegte ich das SS 1959 an der medizinischen Fakultät in Innsbruck und studierte das WS 1959/60 in München. Die anderen Semester bis zum Abschluß meines Studiums belegte ich wieder in Hamburg.

Während der Semesterferien famulierte ich zunächst einige Monate vorwiegend auf Chirurgischen Stationen in Hamburg, München und Salzburg, später noch an einem Krankenhaus in der Schweiz (Flawil) und an einer Hamburger Kinderklinik.